



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia dello Sviluppo e della Socializzazione

Corso di Laurea Triennale in Scienze e Tecniche Psicologiche

Tesi di Laurea Triennale

**Come la terapia ci cambia: meta-analisi sull'impatto della
Terapia Cognitivo-Comportamentale sulla depressione
tramite fMRI**

How Therapy Changes Us: Meta-Analysis of the Impact of
Cognitive-Behavioral Therapy on Depression Using fMRI

Relatore

Prof. Claudio Gentili

Dipartimento di Psicologia Generale

Laureanda: Martina Tolledi

Matricola: 2049326

Anno Accademico 2023/2024

Sommario

Introduzione	2
Capitolo I: Depressione e Psicoterapia	3
1.1 Cos'è la Depressione.....	3
1.1.1 Classificazione dei Disturbi Depressivi.....	3
1.2 Il Disturbo Depressivo Maggiore (DDM).....	4
1.2.1 Prevalenza e Fattori di Rischio	5
1.2.2 Comorbilità e Complicazioni	5
1.2.3 Eziologia del Disturbo Depressivo Maggiore	6
1.2.4 Trattamento del Disturbo Depressivo Maggiore	6
1.3 Psicoterapia e Approcci Psicoterapeutici	7
1.3.1 Tipologie di Psicoterapia.....	8
1.3.2 Conclusione	9
Capitolo II: La Risonanza Magnetica Funzionale (fMRI) e il Suo Utilizzo in Psicologia.....	10
2.1 Principi di Funzionamento della fMRI.....	10
2.1.1 Applicazioni della fMRI in Psicologia	11
2.1.2 Metodologia e Analisi dei Dati	12
2.1.3 Limitazioni e Sfide	13
2.1.4 Conclusioni	13
2.2 Introduzione agli Studi sulla Depressione	14
2.2.1 Campioni	14
2.2.2 Tipologie di Task Utilizzati	15
2.2.3 Risultati ottenuti dalla fMRI.....	17
2.2.4 Conclusioni	20
Capitolo III: Metanalisi	21
3.1 Ricerca e Selezione degli articoli	21
3.2 Caratteristiche singoli studi	22
3.3 Estrazione ed elaborazione dei dati	23
3.4 Risultati.....	24
3.5 Discussione	25
3.6 Limiti.....	29
3.7 Implicazioni future.....	30
Conclusioni	31
Bibliografia	32

Introduzione

La depressione è uno dei disturbi mentali più diffusi a livello globale, rappresentando una delle principali cause di disabilità secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità. Nonostante l'importanza crescente di questo tema, le cause e i trattamenti efficaci per la depressione continuano a essere oggetto di studio approfondito. La presente tesi si propone di esplorare le caratteristiche del Disturbo Depressivo Maggiore, un tipo specifico di depressione caratterizzato da episodi di umore depresso, perdita di interesse e piacere, e altri sintomi debilitanti che influenzano profondamente la qualità della vita degli individui affetti.

Un particolare focus verrà posto sull'uso della Risonanza Magnetica Funzionale per analizzare le basi neurali della depressione, con l'obiettivo di comprendere meglio le alterazioni cerebrali associate a questo disturbo. Inoltre, verranno esaminati diversi approcci psicoterapeutici, con un'attenzione speciale verso la psicoterapia cognitivo-comportamentale, riconosciuta per la sua efficacia nel trattamento della depressione.

Attraverso una metanalisi di studi recenti, questa tesi intende valutare l'impatto della psicoterapia sulle funzioni cerebrali dei pazienti, cercando di identificare i cambiamenti neurali associati al miglioramento clinico. L'obiettivo finale è quello di contribuire alla comprensione dei meccanismi sottostanti la depressione e di esplorare nuove strade per trattamenti personalizzati, che possano offrire risposte più efficaci a questa complessa patologia.

La tesi è organizzata in tre capitoli principali: il primo esplora la depressione e i suoi trattamenti; il secondo approfondisce l'utilizzo dell'fMRI in psicologia e fornisce una panoramica sulla letteratura attuale riguardante la depressione prima del trattamento psicoterapico; infine, il terzo capitolo presenta una metanalisi degli studi sulla psicoterapia cognitivo-comportamentale nel contesto della depressione maggiore.

Capitolo I: Depressione e Psicoterapia

1.1 Cos'è la Depressione

La depressione è un disturbo mentale ed è considerata tra le cause principali di disabilità a livello globale (Organizzazione Mondiale della Sanità, 2021). Il Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali – Quinta edizione (DSM-5, 2013) la cataloga tra i disturbi dell'umore, i quali compromettono gravemente e in modo invalidante le funzioni della sfera emozionale di chi ne soffre. Oltre alla depressione, in questa categoria rientrano anche i disturbi bipolari.

Tra i sintomi più comuni che caratterizzano i disturbi depressivi vi sono: uno stato di profonda tristezza, anedonia, termine per intendere l'incapacità di provare piacere, ritiro sociale e una forte visione negativa di sé e del futuro. Possono, inoltre, manifestarsi sintomi fisici quali stanchezza e scarsa energia, modificazione dell'appetito e scarso interesse sessuale. In alcuni casi possono insorgere pensieri suicidi. Tuttavia, la depressione può presentarsi in forme diverse, con sintomi variabili e, talvolta, opposti da persona a persona. Secondo uno studio condotto da Fried & Nesse (2015), sono stati accertati più di 1000 quadri clinici e, nessuno dei quali si mostrava in più del 2% dei pazienti.

1.1.1 Classificazione dei Disturbi Depressivi

Per facilitare la diagnosi il DSM-5 ha catalogato i disturbi depressivi sulla base dei sintomi specifici o dell'eziologia. Adottando il primo criterio si distinguono: il disturbo depressivo maggiore (DDM), il disturbo depressivo persistente e altro disturbo depressivo specificato o non specificato. Invece, seguendo il secondo si trovano il disturbo disforico premestruale, il disturbo depressivo dovuto a un'altra condizione fisica e il disturbo depressivo indotto da sostanze o farmaci.

Spiegando brevemente le caratteristiche distintive dei disturbi:

- Nel disturbo depressivo persistente i sintomi si manifestano per almeno due anni, senza remissione.

- Altro disturbo depressivo specificato o non specificato include situazioni in cui i sintomi depressivi non soddisfano completamente i criteri per altri disturbi depressivi, ma causano comunque una significativa compromissione del normale funzionamento.
- Il disturbo depressivo premenstruale si riferisce ai sintomi dell'umore e dell'ansia correlati al ciclo mestruale, con insorgenza durante la fase premenstruale.
- Il disturbo depressivo dovuto a un'altra condizione fisica si manifesta quando i sintomi depressivi sono causati direttamente da una condizione medica, come una malattia cronica o una patologia.
- Il disturbo depressivo indotto da sostanze o farmaci si verifica quando i sintomi depressivi sono una conseguenza diretta dell'uso di sostanze (come droghe o alcol) o di farmaci prescritti.

1.2 Il Disturbo Depressivo Maggiore (DDM)

Esaminando in modo più approfondito il disturbo depressivo maggiore, focus di questa tesi, il DSM-5 lo definisce come un disturbo episodico, caratterizzato da sintomi che persistono per un certo periodo e poi regrediscono. Gli episodi di DDM tendono a essere ricorrenti; infatti, circa i due terzi delle persone che ne hanno sperimentato uno ne vivono almeno un altro nel corso della loro vita (Solomon et al., 2000). Il numero medio di episodi affrontati da un singolo individuo è quattro (Judd, 1997). Inoltre, è stato dimostrato che, per ogni nuovo episodio, la probabilità di una nuova recidiva aumenta del 16% (Solomon et al., 2000).

Per fare una diagnosi corretta, il DSM stabilisce che un individuo deve manifestare almeno cinque sintomi depressivi, per un minimo di due settimane. Devono essere presenti umore triste o anedonia e, in aggiunta, altri sintomi tra i seguenti:

- Dormire troppo o troppo poco
- Agitazione o rallentamento psicomotorio
- Perdita di peso o modificazione dell'appetito
- Perdita di energia
- Sentimenti di autosvalutazione o eccessivo senso di colpa
- Difficoltà a concentrarsi o a prendere decisioni

- Pensieri ricorrenti di morte o di suicidio

1.2.1 Prevalenza e Fattori di Rischio

Il rapporto "*Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates*" (OMS, 2017) stima che la prevalenza del disturbo depressivo maggiore sia del 4.4% della popolazione mondiale. Tuttavia, le donne sono circa il doppio più propense a sviluppare DDM rispetto agli uomini (Seedat et al., 2009). Questo potrebbe essere attribuito a una combinazione di fattori biologici, ormonali e psicosociali.

Le differenze socioeconomiche giocano anch'esse un ruolo cruciale. Gli individui appartenenti a classi sociali più basse mostrano tassi di prevalenza circa tre volte più alti di DDM rispetto a quelli delle classi sociali più elevate (Kessler et al., 2005). Le difficoltà economiche, lo stress cronico legato a condizioni di vita precarie, e l'accesso limitato a risorse sanitarie sono alcuni dei fattori che possono contribuire a questa disparità.

1.2.2 Comorbidità e Complicazioni

Questo tipo di depressione raramente si presenta da solo. Spesso si associa con altri disturbi mentali, come ulteriori disturbi dell'umore, da uso di sostanze, o di personalità, ma anche con un rischio più elevato di sviluppare una qualche patologia medica (Mykletun et al., 2009), come ad esempio malattie cardiovascolari (Nicholson et al., 2006). In particolare, circa il 60% delle persone con diagnosi di DDM soddisfano, in un qualche periodo, la diagnosi per disturbi d'ansia (Kessler et al., 2003). Questi possono aggravare i sintomi depressivi e rendere più difficile il raggiungimento della remissione. La presenza di comorbidità, quindi, non solo complica il quadro clinico, ma influisce negativamente anche sulla prognosi e sul trattamento del disturbo.

1.2.3 Eziologia del Disturbo Depressivo Maggiore

L'eziologia di questo disturbo è multifattoriale e comprende una complessa interazione di fattori genetici, neurobiologici, psicologici e sociali.

- Fattori genetici: uno studio condotto da Sullivan et al. (2000) sui gemelli e sulle famiglie ha ottenuto una stima di ereditabilità pari al 37%.
- Fattori neurobiologici: variazioni nella sensibilità dei recettori per i neurotrasmettitori, in particolare serotonina, norepinefrina e dopamina, sono implicate nel DDM. Inoltre, anomalie strutturali e funzionali in specifiche aree cerebrali, come il corpo striato e la corteccia prefrontale, sono associate a questo disturbo. Questo aspetto verrà approfondito nel capitolo 2.
- Fattori psicologici: la presenza di tratti di personalità predisponenti, come il nevroticismo (Jorm et al., 2000), e di particolari stili cognitivi possono aumentare la vulnerabilità.
- Fattori sociali: traumi durante l'infanzia (Daley et al., 2000), eventi stressanti, quali la perdita di una persona cara o del proprio lavoro (Kendler et al., 2003) e scarso supporto sociale (Brown et al., 1986) sono frequentemente associati all'insorgenza del DDM.

1.2.4 Trattamento del Disturbo Depressivo Maggiore

Il trattamento del disturbo depressivo maggiore si avvale di un approccio integrato, che combina interventi biologici e psicoterapici.

- Psicoterapia: diverse forme di psicoterapia si sono rivelate funzionali. La terapia cognitivo-comportamentale (CBT) è ampiamente riconosciuta come un trattamento efficace per il DDM. Questa forma di terapia aiuta i pazienti a identificare e modificare i modelli di pensiero negativi e comportamenti disfunzionali. Altre forme di psicoterapia utilizzate sono la terapia interpersonale (IPT) e la terapia psicodinamica.
- Farmacoterapia: Gli antidepressivi, in particolare gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), sono quelli maggiormente prescritti, perché, tra le varie classi di farmaci, sono quelli che producono effetti secondari più lievi

(Enserink, 1999). Le altre due classi, invece, sono gli inibitori delle monoamminossidasi (I-MAO) e gli antidepressivi tricicli.

- **Terapie aggiuntive:** In casi di depressione resistente al trattamento, si può considerare l'uso della terapia elettroconvulsiva (ECT), la quale consiste nell'induzione di una crisi convulsiva con perdita di coscienza temporanea. È risultata più efficace rispetto agli antidepressivi (UK ECT Review Group, 2003), ma può portare a deficit cognitivi provvisori (Sackeim et al., 2007), motivo per il quale è meno utilizzata. Inoltre, interventi come la stimolazione magnetica transcranica ripetitiva (rTMS), in cui viene aumentata l'attività neurale della corteccia prefrontale dorsolaterale attraverso l'energia magnetica, stanno emergendo come opzioni promettenti (Slotema et al., 2010).

1.3 Psicoterapia e Approcci Psicoterapeutici

Come accennato nel precedente paragrafo, esistono diversi trattamenti per la depressione, tra cui la psicoterapia. Questa si è sviluppata con l'obiettivo di aiutare le persone a superare difficoltà emotive e gravi disturbi psicologici. Le sedute psicoterapeutiche possono coinvolgere uno o più soggetti: possono essere individuali, di coppia, familiari o di gruppo. Non esiste un limite di età per iniziare un percorso di psicoterapia, ma per i minorenni è richiesto il consenso informato da parte di un tutore. Le sedute sono condotte da uno psicoterapeuta, psicologo che ha frequentato una scuola di specializzazione post-laurea di quattro anni. In generale, le sedute durano in media dai 45 ai 50 minuti e la frequenza varia in base alle necessità del paziente. La durata del percorso può essere a breve termine, per problematiche specifiche, o a lungo termine, per difficoltà croniche (APA, 2016).

Fondamentale per la riuscita del percorso è la relazione tra psicoterapeuta e paziente, anche se non è l'unica variabile in gioco. La fiducia del paziente nello psicoterapeuta è cruciale, così come il mantenimento del segreto professionale, regolato dagli articoli 11-15 del Codice Deontologico degli Psicologi Italiani e dall'articolo 622 del Codice penale.

1.3.1 Tipologie di Psicoterapia

Nell'ambito delle scienze psicologiche, esistono numerosi approcci psicoterapeutici per trattare i disturbi mentali e migliorare il benessere psicologico. Tra le principali tipologie di psicoterapia troviamo:

- Psicoterapia psicodinamica: che esplora i conflitti inconsci e le esperienze infantili.
- Psicoterapia umanistica: che enfatizza la crescita personale e l'autorealizzazione con un approccio empatico e non direttivo.
- Psicoterapia sistemico-relazionale: che analizza le dinamiche familiari e le relazioni interpersonali.
- Psicoterapia cognitivo-comportamentale: una delle forme più diffuse e studiate. La CBT si basa sull'idea che i pensieri, le emozioni e i comportamenti siano interconnessi e che modificando i pensieri disfunzionali si possano ottenere cambiamenti positivi nel comportamento e nelle emozioni. Questo approccio è strutturato e orientato al presente, con l'obiettivo di risolvere i problemi attuali piuttosto che esplorare il passato. Gli interventi di CBT includono tecniche come la ristrutturazione cognitiva, che mira a identificare e modificare i pensieri negativi, e l'esposizione graduale, utilizzata per trattare fobie e disturbi d'ansia (J. Beck, 2018).

1.3.1.1 Teorie degli Schemi Cognitivi nella CBT

La terapia cognitivo-comportamentale (CBT) nella depressione si fonda su diverse teorie degli schemi cognitivi, tra cui la teoria di Beck, la *hopelessness theory* e la teoria della ruminazione.

- Teoria di Beck: postula che la depressione sia mantenuta da schemi cognitivi negativi, cioè modalità di pensiero distorte che influenzano il modo in cui l'individuo percepisce se stesso, il mondo e il futuro, definita "triade negativa" (Beck, 1967).
- *Hopelessness Theory*: si concentra su l'aspettativa negativa riguardo agli eventi futuri e sulla percezione di impotenza nel modificarli, contribuendo a uno stato di disperazione che alimenta la depressione (Abramson et al., 1989).
- Teoria della ruminazione: sottolinea il ruolo dei pensieri ripetitivi e persistenti su esperienze negative passate, che impediscono alla persona di spostare l'attenzione su

aspetti positivi o su soluzioni pratiche ai problemi (Nolen-Hoeksema, 1991). Queste teorie hanno stimolato lo sviluppo di nuove terapie, tra cui la CBT di Beck, che si focalizza sulla modifica dei pensieri distorti e degli schemi cognitivi negativi (Beck, 1976; Salkovskis, 1996), e la *Behavioral Activation Therapy for Depression* (BATD), che incoraggia il coinvolgimento in attività gratificanti per contrastare l'apatia e l'anedonia tipiche della depressione.

La BATD si basa sul principio che la riduzione delle attività piacevoli e gratificanti, spesso conseguenza della depressione, contribuisce a mantenere e peggiorare i sintomi depressivi. Questo approccio terapeutico mira a rompere il ciclo di inattività e isolamento, incoraggiando il paziente a impegnarsi gradualmente in attività che possano migliorare l'umore e fornire un senso di realizzazione. Attraverso la pianificazione e l'attuazione di attività significative, la BATD cerca di aumentare il livello di rinforzo positivo e di ridurre il comportamento di evitamento, promuovendo così un miglioramento globale del benessere psicologico.

La BATD si distingue per la sua semplicità e per l'attenzione posta sull'azione concreta e sull'esperienza diretta del paziente, rendendola una scelta terapeutica efficace, soprattutto per coloro che possono avere difficoltà a beneficiare di interventi più cognitivamente orientati (Ekers et al., 2014).

1.3.2 Conclusione

In sintesi, mentre esistono vari approcci psicoterapeutici, la psicoterapia cognitivo-comportamentale e le sue derivazioni offrono strategie mirate e pratiche per affrontare i disturbi psicologici, con un'attenzione particolare alla modifica dei comportamenti e dei pensieri disfunzionali per migliorare la qualità della vita del paziente.

Capitolo II: La Risonanza Magnetica Funzionale (fMRI) e il Suo Utilizzo in Psicologia

La risonanza magnetica funzionale (fMRI) è una tecnica di neuroimaging avanzata che permette di misurare e visualizzare l'attività cerebrale in tempo reale. A differenza della risonanza magnetica tradizionale (MRI), che fornisce immagini statiche delle strutture cerebrali, l'fMRI rileva i cambiamenti nell'ossigenazione del sangue associati all'attività neuronale, permettendo così di esaminare le aree cerebrali in maniera non invasiva. Introdotta negli anni '90 da Thulborn e Ogawa, l'fMRI si è rivelata utile per comprendere, diagnosticare, monitorare e trattare varie condizioni patologiche (Kandel e Schwartz, 2014).

2.1 Principi di Funzionamento della fMRI

L'fMRI si basa sul principio che l'attività neuronale richiede un aumento del flusso sanguigno nella regione cerebrale attivata. Questo aumento comporta un cambiamento nel rapporto tra ossiemoglobina e deossiemoglobina, rilevabile tramite risonanza magnetica grazie all'effetto BOLD (*Blood Oxygenation Level Dependent*). Il contrasto nelle immagini fMRI è dato proprio dalle variazioni nei livelli di ossigenazione del sangue. Quando una regione del cervello aumenta la sua attività, cresce anche il consumo di ossigeno, seguito da un afflusso di sangue ricco di ossigeno che sovracompensa la richiesta iniziale. Questo cambiamento viene rilevato come un segnale BOLD positivo. Per acquisire le mappe di attivazione del cervello, il soggetto viene posizionato all'interno di uno scanner MRI. Una sequenza di impulsi radio viene utilizzata per eccitare i protoni nell'acqua del cervello, e il ritorno alla loro posizione di equilibrio emette segnali che vengono convertiti in immagini tridimensionali delle strutture cerebrali e delle variazioni di segnale BOLD. Tuttavia, l'fMRI non produce immagini dirette dell'attività cerebrale: si tratta di mappe di distribuzione statistica, derivate da effetti medi, dell'attivazione di un'area durante l'esecuzione di un compito specifico. Durante una sessione di un esperimento in fMRI, vengono acquisite immagini funzionali sia quando il cervello è in una condizione di riposo (assenza di stimoli) sia durante l'esecuzione di un compito

sensoriale, motorio o cognitivo. Lo stesso compito è ripetuto periodicamente per fare una media statistica dei valori delle immagini relative all'attivazione. L'immagine finale si ottiene facendo una media tra l'immagine acquisita durante l'assenza di stimoli e quella acquisita durante la presentazione dello stimolo, che viene sovrapposta all'immagine anatomica (Glover & Law, 2001).

2.1.1 Applicazioni della fMRI in Psicologia

La fMRI ha rivoluzionato la ricerca in psicologia cognitiva e neuropsicologia, consentendo agli scienziati di osservare l'attività cerebrale correlata a vari processi mentali e comportamentali (Owen et al., 2001). Alcuni degli ambiti principali di applicazione includono:

- Studio delle emozioni: è utilizzata per esaminare le basi neurobiologiche delle emozioni. Ad esempio, studi hanno identificato il ruolo dell'amigdala nella risposta alla paura e ad altre emozioni.
- Memoria e apprendimento: avvalendosi di compiti di memoria, i ricercatori possono osservare l'attivazione di regioni specifiche come l'ippocampo, cruciali per la formazione e il recupero dei ricordi.
- Decision making e processi esecutivi: la corteccia prefrontale è spesso studiata per comprendere i processi di decision making, controllo esecutivo e pianificazione.
- Percezione e attenzione: studi fMRI hanno mappato le reti cerebrali coinvolte nella percezione visiva, uditiva e altre forme di attenzione, rivelando come il cervello seleziona e processa le informazioni sensoriali.
- Efficacia della psicoterapia e dei farmaci: confrontando l'attivazione cerebrale pre e post trattamento si può comprenderne l'effetto.

2.1.2 Metodologia e Analisi dei Dati

L'acquisizione dei dati fMRI è solo una parte del processo. L'analisi dei dati richiede metodi statistici complessi per interpretare i segnali BOLD e correlare l'attività cerebrale con compiti specifici o stati mentali (Glover, 2011).

- Preprocessing dei dati: include la correzione del movimento, la normalizzazione delle immagini rispetto a un template cerebrale standard e la filtrazione del rumore.
- Modellizzazione statistica: vengono applicati modelli statistici per identificare le aree di attivazione cerebrale. Un metodo comune è l'analisi parametrica statistica (SPM), che confronta il segnale BOLD tra diverse condizioni sperimentali.
- Connettività funzionale: oltre all'attivazione regionale, gli studi possono esaminare la connettività funzionale, cioè come diverse regioni del cervello interagiscono e comunicano durante i compiti cognitivi.

Secondo Friston (2011), l'analisi della connettività funzionale ed efficace è fondamentale per interpretare correttamente i dati fMRI. La connettività funzionale si riferisce alla correlazione statistica tra segnali BOLD di diverse regioni cerebrali, mentre la connettività efficace si focalizza sulle influenze causali che una regione esercita su un'altra. Queste analisi sono cruciali per comprendere le complesse interazioni tra varie aree cerebrali durante l'esecuzione di compiti specifici o in condizioni di riposo. Friston ha sviluppato modelli statistici avanzati, come il *Dynamic Causal Modeling* (DCM), per analizzare queste interazioni e inferire i meccanismi neuronali sottostanti.

Langlois et al. (2010) hanno introdotto l'analisi indipendente delle componenti (ICA) come uno degli approcci principali per analizzare i dati fMRI. L'ICA è una tecnica computazionale che permette di separare segnali indipendenti dai dati fMRI, facilitando l'identificazione delle sorgenti neuronali sottostanti. Gli algoritmi InfoMax e FastICA sono stati particolarmente efficaci nel decomporre i segnali fMRI in componenti statisticamente indipendenti, migliorando così la comprensione delle interazioni funzionali tra diverse regioni cerebrali. Questa metodologia consente di isolare le attività cerebrali specifiche dalle interferenze e dai rumori di fondo, aumentando la precisione delle mappe di attivazione cerebrale.

2.1.3 Limitazioni e Sfide

Nonostante le sue potenzialità, l'fMRI presenta alcune limitazioni (Kandel e Schwartz, 2014):

- **Risoluzione temporale:** l'fMRI ha una risoluzione temporale limitata rispetto ad altre tecniche, come l'elettroencefalografia (EEG), perché misura i cambiamenti nel flusso sanguigno che avvengono in scala di secondi, mentre l'attività neuronale avviene in millisecondi.
- **Interpretazione del segnale BOLD:** è un indicatore indiretto dell'attività neuronale e può essere influenzato da vari fattori non neuronali, come variazioni nel flusso sanguigno non correlate all'attività cerebrale.
- **Artefatti e rumore:** il movimento del soggetto, il battito cardiaco e la respirazione possono introdurre artefatti che complicano l'interpretazione dei dati.

2.1.4 Conclusioni

In sintesi, nonostante le limitazioni, l'fMRI è una metodologia chiave nel campo delle neuroscienze, combinando avanzamenti tecnologici e analitici per fornire una visione dettagliata e dinamica dell'attività cerebrale. La sua applicazione estesa e l'innovazione continua la rendono indispensabile per la comprensione delle funzioni cerebrali e delle disfunzioni associate a varie patologie neurologiche e psichiatriche. La capacità dell'fMRI di fornire immagini ad alta risoluzione delle dinamiche cerebrali in tempo reale rappresenta una rivoluzione nel modo in cui i ricercatori studiano il cervello umano, aprendo nuove frontiere nella diagnosi, nel trattamento e nella prevenzione delle malattie mentali e neurologiche.

2.2 Introduzione agli Studi sulla Depressione

Negli ultimi decenni, la risonanza magnetica funzionale (fMRI) è stata ampiamente utilizzata per studiare i correlati neurali della depressione, offrendo un'importante finestra sulla comprensione delle alterazioni cerebrali associate al disturbo. In questo paragrafo, verranno analizzati e comparati diversi studi che esplorano le basi neurali della depressione, con un focus su campioni, task utilizzati e risultati a livello funzionale (Palmer et al., 2015; Solomonov et al., 2023; Wang et al., 2023; Zhao et al., 2024).

2.2.1 Campioni

Gli studi esaminati coinvolgono un campione totale di partecipanti che include sia pazienti con disturbo depressivo maggiore (DDM) sia controlli sani (HC):

- Numero di partecipanti: in media, gli studi coinvolgono gruppi da circa 20-30 persone sia per pazienti con DDM che per controlli sani (Palmer et al., 2015; Solomonov et al., 2023).
- Età dei partecipanti: l'età media dei partecipanti varia tra i 18 e i 65 anni, con una predominanza di adulti giovani e di mezza età. Questo intervallo di età è scelto per evitare l'inclusione di variabili legate all'invecchiamento che potrebbero influenzare i risultati, concentrandosi così sulle disfunzioni specificamente correlate alla depressione (Wang et al., 2023).
- Distribuzione di genere: la distribuzione è bilanciata, con una leggera predominanza di partecipanti di sesso femminile. Questo dato è coerente con l'epidemiologia del DDM, che mostra una prevalenza maggiore nelle donne rispetto agli uomini (Zhao et al., 2024).
- Gravità della depressione: è stata valutata utilizzando strumenti standardizzati come la *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS) o il *Beck Depression Inventory* (BDI). La maggior parte dei partecipanti con DDM presentava una gravità dei sintomi variabile da moderata a grave, consentendo di esaminare le disfunzioni cerebrali in relazione alla severità della malattia (Palmer et al., 2015).

2.2.2 Tipologie di Task Utilizzati

I task utilizzati negli studi di fMRI sul DDM possono essere suddivisi in diverse categorie, ciascuna progettata per valutare specifici domini. Le principali categorie includono: task di elaborazione delle emozioni, task di ricompensa, task cognitivi, task di processi sociali e task trasversali che combinano elementi emotivi e cognitivi.

Task di Elaborazione delle Emozioni

Questi task sono progettati per valutare come il cervello elabora stimoli emotivi, come immagini o parole che evocano emozioni specifiche.

- Visualizzazione di volti emotivi: compito molto comune. Prevede la presentazione di immagini di volti che esprimono emozioni diverse (felicità, tristezza, paura, rabbia). I partecipanti osservano queste immagini mentre la loro attività cerebrale viene monitorata. Con questi input si attivano regioni cerebrali coinvolte nella percezione e nell'elaborazione delle emozioni, come l'amigdala, il giro temporale superiore e la corteccia prefrontale (Solomonov et al., 2023).
- Riconoscimento di parole emotive: vengono presentate parole con una forte connotazione emotiva (ad esempio, "gioia", "tristezza") e parole neutre. I partecipanti devono classificare o reagire a queste parole in base alla loro valenza emotiva. Questo tipo di task è utilizzato per studiare l'attivazione di aree cerebrali coinvolte nella valutazione delle emozioni e nella risposta emotiva (Wang et al., 2023).

Task di Ricompensa

I task di ricompensa sono progettati per esplorare il funzionamento del sistema di ricompensa del cervello, valutando come i partecipanti rispondono all'anticipazione e al ricevimento di ricompense o punizioni.

- *Monetary Incentive Delay (MID)*: è uno dei test più frequenti. Si deve rispondere rapidamente a uno stimolo visivo per guadagnare una ricompensa monetaria o evitare una perdita. Si svolge in due fasi principali: l'anticipazione della ricompensa e il feedback sulla performance (ricompensa ricevuta o mancata). In questo modo si

attiva il circuito della ricompensa, inclusi il nucleus accumbens, lo striato e la corteccia prefrontale (Palmer et al., 2015; Zhao et al., 2024).

- *Wheel of Fortune Task*: i partecipanti scelgono tra diverse opzioni con probabilità variabili di vincita. Dopo aver comunicato la loro preferenza, ricevono un riscontro sulla loro scelta. Questo compito è utilizzato per esaminare come le persone prendono decisioni in situazioni di incertezza e come il cervello processa le ricompense ottenute (Wang et al., 2023).

Task Cognitivi

Questi task valutano le capacità cognitive legate alla memoria a breve termine, al controllo esecutivo e alla flessibilità cognitiva.

- *N-back Task*: i partecipanti devono monitorare una sequenza di stimoli e indicare quando lo stimolo corrente è identico a uno presentato n posizioni precedenti. Aumenta il carico cognitivo e attiva regioni come la corteccia prefrontale dorsolaterale (DLPFC) e la corteccia cingolata anteriore (Solomonov et al., 2023; Palmer et al., 2015).
- *Stroop Task*: viene mostrato il nome di un colore scritto in un colore diverso (ad esempio, la parola "rosso" scritta in blu) e si deve indicare il colore dell'inchiostro, ignorando il significato della parola. Questo task richiede l'inibizione di risposte automatiche e attiva aree cerebrali coinvolte nel controllo cognitivo, come la corteccia cingolata anteriore e la DLPFC (Wang et al., 2023).

Task di Processi Sociali

I processi sociali sono spesso compromessi nei pazienti con DDM, e i task in questa categoria valutano come i partecipanti elaborano informazioni sociali e fanno inferenze sugli altri.

- *Task di giudizio sociale*: vengono presentati scenari sociali o immagini di persone e si devono fare inferenze sugli stati mentali o sulle intenzioni degli altri. Questo tipo

di compito è utilizzato per attivare aree cerebrali come il giro temporale superiore e la corteccia prefrontale mediale (Zhao et al., 2024).

- Task di empatia: compiti in cui i partecipanti devono immaginarsi nelle situazioni di altre persone o giudicare le emozioni di altre persone basandosi su contesti visivi o descrittivi. In questo modo sono attivate regioni del cervello associate alla comprensione e alla condivisione delle emozioni degli altri, come l'insula e la corteccia cingolata anteriore (Solomonov et al., 2023).

Task Trasversali

Questi task combinano elementi emotivi e cognitivi, valutando come i partecipanti gestiscono l'integrazione di queste informazioni durante l'esecuzione di compiti complessi.

- Compiti di problem solving sotto stress emotivo: ai partecipanti viene chiesto di risolvere problemi complessi mentre vengono esposti a stimoli emotivamente stressanti. Questi test sono progettati per attivare simultaneamente i circuiti cognitivi ed emotivi del cervello, come la corteccia prefrontale, l'insula e il giro cingolato (Palmer et al., 2015).
- Task di apprendimento emotivo: questi compiti combinano apprendimento condizionato con stimoli emotivi, in cui i partecipanti imparano a prevedere esiti positivi o negativi basati su segnali emotivi. Questo tipo di compito è utilizzato per esaminare l'attivazione del sistema limbico e del sistema di ricompensa (Zhao et al., 2024).

2.2.3 Risultati ottenuti dalla fMRI

I task utilizzati negli studi di fMRI sul DDM sono strumenti essenziali per comprendere le specifiche disfunzioni cerebrali associate alla depressione. Ogni tipologia è progettata per attivare specifici circuiti neurali, permettendo di osservare le differenze tra pazienti con DDM e individui sani. La combinazione di tutti questi compiti fornisce una visione completa delle alterazioni cognitive ed emotive nel DDM, contribuendo a una comprensione più profonda della malattia e a potenziali approcci terapeutici.

Disfunzioni del Sistema di Ricompensa

Uno degli aspetti più studiati nella depressione è il funzionamento alterato del sistema di ricompensa. I pazienti con DDM spesso riportano un'incapacità di provare piacere in attività che normalmente lo genererebbero. Gli studi di fMRI hanno rivelato che l'anedonia è legata a un'alterazione nel circuito di ricompensa del cervello, in particolare nel nucleus accumbens e nello striato.

- Ridotta attivazione durante l'anticipazione della ricompensa: quando i pazienti con DDM anticipano una ricompensa, come nel caso del MID task, la loro attivazione nel nucleus accumbens è significativamente ridotta rispetto ai controlli sani. Questo suggerisce che i pazienti depressi provano meno piacere anche nell'anticipazione della ricompensa, il che può spiegare la mancanza di motivazione e l'apatia spesso osservata in questi individui (Palmer et al., 2015; Zhao et al., 2024).
- Alterazioni nella risposta alla ricompensa: anche quando i pazienti con DDM ricevono effettivamente una ricompensa, la loro risposta neurale è attenuata nelle aree cerebrali responsabili del processamento della ricompensa, come la corteccia orbitofrontale e lo striato. Questo potrebbe contribuire alla difficoltà dei pazienti depressi nel mantenere il coinvolgimento in attività gratificanti, perpetuando così il ciclo della depressione (Wang et al., 2023).

Iper Reattività Emotiva e Disregolazione

La depressione non riguarda solo una diminuzione delle risposte positive; spesso si osserva anche un aumento delle risposte negative, soprattutto in termini di elaborazione delle emozioni. È stato dimostrato che i pazienti con DDM presentano una iperreattività dell'amigdala in risposta a stimoli emotivi negativi, come volti arrabbiati o tristi.

- Iperattivazione dell'amigdala: l'amigdala mostra un'attivazione esagerata nei pazienti quando sono esposti a stimoli emotivi negativi. Questo può contribuire alla ruminazione emotiva, aggravando ulteriormente il loro stato emotivo (Solomonov et al., 2023).
- Disregolazione corticale: le regioni cerebrali coinvolte nel controllo e nella regolazione delle emozioni, come la corteccia prefrontale dorsolaterale (DLPFC) e

la corteccia cingolata anteriore, mostrano una ridotta attivazione. Questo squilibrio tra amigdala e corteccia regolatoria può spiegare perché i pazienti con DDM hanno difficoltà a modulare le loro emozioni, portando a una maggiore vulnerabilità agli stress emotivi (Palmer et al., 2015).

Deficit Cognitivi e Controllo Esecutivo

Oltre ai problemi legati alle emozioni, la depressione ha un impatto significativo anche sulle funzioni cognitive. Spesso vengono sperimentate difficoltà nel mantenere l'attenzione, nella memoria di lavoro e nel controllo esecutivo, tutte funzioni cruciali per la gestione della vita quotidiana.

- Ridotta attivazione della DLPFC durante la memoria di lavoro: nei task di memoria di lavoro, come l'*N-back task*, i pazienti mostrano una ridotta attivazione della corteccia prefrontale dorsolaterale. Questo risultato suggerisce che la depressione compromette la capacità di mantenere e manipolare informazioni in memoria, portando a problemi cognitivi come difficoltà di concentrazione e perdita di memoria a breve termine (Wang et al., 2023).
- Problemi di controllo esecutivo: nei compiti che richiedono inibizione delle risposte automatiche, come lo *Stroop task*, è mostrata una ridotta attivazione nella corteccia cingolata anteriore, una regione chiave per il controllo esecutivo. Questo può tradursi in una maggiore difficoltà nel gestire pensieri o comportamenti indesiderati, contribuendo a comportamenti ripetitivi negativi e a una ridotta capacità di adattarsi a situazioni nuove o stressanti (Solomonov et al., 2023).

Processi Sociali Alterati

La depressione colpisce anche la sfera sociale del paziente, influenzando la capacità di interagire con gli altri e di comprendere le dinamiche sociali. I compiti che valutano i processi sociali hanno mostrato che i pazienti con DDM hanno difficoltà significative in queste aree.

- Attivazione alterata nella corteccia prefrontale mediale: i task che richiedono giudizi sociali mostrano un'attivazione alterata nella corteccia prefrontale mediale. Questa regione è cruciale per la comprensione delle intenzioni e delle emozioni altrui, e le modificazioni in questa area possono contribuire ai sentimenti di isolamento sociale e alla difficoltà nel mantenere relazioni interpersonali (Zhao et al., 2024).
- Ridotta connettività nelle reti sociali: la connettività tra le aree cerebrali coinvolte nella cognizione sociale, come il giro temporale superiore e la corteccia prefrontale, è ridotta nei pazienti con DDM. Questo può spiegare perché spesso si sentano disconnessi dagli altri e trovino difficoltà nel partecipare a interazioni sociali significative (Zhao et al., 2024).

2.2.4 Conclusioni

Questi studi rivelano che la depressione coinvolge ampie disfunzioni cognitive, emotive e sociali che si riflettono in specifici pattern di attivazione cerebrale. Le alterazioni a livello emotivo e nel sistema di ricompensa, i problemi di controllo esecutivo e le difficoltà nei processi sociali rappresentano alcuni dei principali meccanismi neurali che contribuiscono alla gravità e alla persistenza della depressione. Comprendere queste disfunzioni neurali è importante per sviluppare interventi più efficaci e mirati, che possano migliorare la qualità della vita dei pazienti depressi e favorire un recupero più completo e duraturo.

Capitolo III: Metanalisi

3.1 Ricerca e Selezione degli articoli

In questo capitolo è stata realizzata una metanalisi sull'effetto della psicoterapia cognitiva sui correlati neurali della depressione maggiore. Per prima cosa è stata condotta una ricerca sistematica sulle banche dati PsycInfo e PubMed. La stringa di ricerca utilizzata “(depression or depressive disorder or depressive symptoms or major depressive disorder) AND (fmri or functional magnetic resonance imaging) AND psychotherapy NOT (meta-analysis or systematic review or literature review or meta-analysis or overview or review or meta-synthesis or meta synthesis)” è stata ideata per individuare studi specifici che analizzasse la depressione maggiore attraverso tecniche di neuroimaging funzionale come la fMRI e che valutassero l'efficacia della psicoterapia.

La ricerca ha prodotto un totale di 574 articoli da PsycInfo e 954 articoli da PubMed, portando a un totale complessivo di 1528 articoli. Tutti gli articoli sono stati importati nel software Zotero per la gestione e l'organizzazione delle citazioni. Dopo aver eliminato i duplicati, il numero di articoli è stato ridotto a 1297.

Terminata la fase di raccolta, è stato consultato il titolo e l'abstract di ogni articolo per identificare solo quelli più rilevanti per gli obiettivi della metanalisi. In primo luogo, sono stati esclusi, non solo gli articoli che non erano attinenti all'argomento, ma anche studi non originali, come metanalisi e revisioni sistematiche. Successivamente, sono stati selezionati solo quelli che utilizzavano la fMRI con task specifici (e non a riposo) e che includono un gruppo di controllo, per garantire una valutazione più precisa dei cambiamenti neurali pre e post trattamento. Un altro criterio di inclusione ha riguardato il tipo di psicoterapia. Si è scelto di inserire solo studi che esaminano l'efficacia della psicoterapia cognitiva comportamentale (come la BATD) per la depressione maggiore, escludendo altri tipi di psicoterapie o interventi misti. Inoltre, sono stati eliminati gli articoli che trattano pazienti in remissione dalla depressione, concentrandosi invece su quelli che si occupano di pazienti in fase attiva della malattia. Anche gli studi che presentavano la depressione in comorbilità con altre patologie (ad esempio, disturbi d'ansia o dipendenze) sono stati rimossi, a meno che non venissero forniti risultati distinti per la depressione maggiore. Per evitare confusione nei risultati, sono stati eliminati anche

gli studi che includono pazienti con tendenze suicide, focalizzandosi esclusivamente su soggetti depressi senza rischi immediati di autolesionismo. Infine, per poter meglio isolare l'effetto della psicoterapia sui cambiamenti neuronali senza l'influenza dei farmaci, non sono stati presi in considerazione gli studi in cui viene dichiarato esplicitamente che la maggior parte dei pazienti erano trattati con farmaci antidepressivi.

Attraverso questo processo, si è giunti a una selezione finale di 21 articoli. Tuttavia, esaminando, in seguito, il testo completo ne sono stati eliminati altri 12, poiché non erano presenti le coordinate o perché l'fMRI era stata eseguita solo prima del trattamento.

3.2 Caratteristiche singoli studi

Tabella 1

Titolo studio	Gruppo di controllo	DDM	Task utilizzate
Aberrant brain responses to emotionally valent words is normalised after cognitive behavioural therapy in female depressed adolescents.	24 partecipanti (femmine, età media 15.89±1.42)	82 partecipanti (femmine, età media 15.72±1.10)	Visione parole emotivamente significative
Amygdala response to self-critical stimuli and symptom improvement in psychotherapy for depression	28 partecipanti (15 maschi, 13 femmine, età media 35.6±12.6)	23 partecipanti (12 maschi, 11 femmine, età media 37.4±17.1)	Visione passive di aggettivi neutri, negative o auto critici
Attenuation of frontostriatal connectivity during reward processing predicts response to psychotherapy in major depressive disorder	20 partecipanti (6 maschi, 14 femmine, età media 31±8.8)	38 partecipanti (11 maschi, 27 femmine, età media 33±7.1)	Monetary Incentive Delay
Longitudinal effects of cognitive behavioral therapy for depression on the neural correlates of emotion regulation	18 partecipanti (7 maschi, 11 femmine, età media 33±10.3)	31 partecipanti (12 maschi, 19 femmine, età media 34.2±10.2)	Ricordo episodi emotivamente significativi
Neural effects of cognitive behavioral therapy on dysfunctional attitudes in depression	16 partecipanti (3 maschi, 13 femmine, età media 39.94±9.48)	16 partecipanti (3 maschi, 13 femmine, età media 40±9.27)	modified Dysfunctional Attitude Scale' (mDAS-48)

Neural responses to sad facial expressions in major depression following cognitive behavioral therapy	16 partecipanti (3 maschi, 13 femmine, età media 39.2±9.3)	16 partecipanti (3 maschi, 13 femmine, età media 40±9.4)	Visione volti tristi
Pretreatment brain connectivity during positive emotion upregulation predicts decreased anhedonia following behavioral activation therapy for depression	20 partecipanti (6 maschi, 14 femmine, età media 31)	38 partecipanti (11 maschi, 27 femmine, età media 33)	Visione immagini neutre vs positive e regolazione emotiva
The effects of Brief Behavioral Activation Therapy for Depression on cognitive control in affective contexts: An fMRI investigation	15 partecipanti (6 maschi, 9 femmine, età media 30.8 ± 9.7)	12 partecipanti (6 maschi, 6 femmine, età media 34.8± 14.3)	Presentazione di stimoli neutri vs tristi
The effects of psychotherapy on neural responses to rewards in major depression	15 partecipanti (6 maschi, 9 femmine, età media 30.8 ± 9.7)	12 partecipanti (6 maschi, 6 femmine, età media 34.8± 14.3)	Wheel of Fortune

3.3 Estrazione ed elaborazione dei dati

Una volta identificati gli articoli definitivi, sono stati creati due dataset separati per raccogliere tutte le coordinate descritte. Nel primo sono state inserite le coordinate che identificano le regioni cerebrali con una maggiore attivazione nei pazienti con depressione maggiore post trattamento, rispetto ai pazienti DDM pre trattamento o al gruppo di controllo (DDM>HC). Il secondo, invece, ha raccolto tutte le coordinate con un'attivazione minore nei partecipanti con DDM rispetto al pre trattamento o al gruppo di controllo (DDM<HC). I dati sono stati codificati riportando su un file semplice di testo quattro informazioni salienti, che sono: il sistema di riferimento anatomico delle coordinate cerebrali (MNI o TLRC), il nome dello studio, il numero dei partecipanti e, infine, i valori numerici delle coordinate cerebrali riportate. Per l'analisi dei dati è stato utilizzato il software GingerALE (<https://www.brainmap.org/ale/>), mentre per ottenere le immagini è stato utilizzato il software MANGO (<https://mangoviewer.com/index.html>).

In particolare, GingerALE ha effettuato un'analisi statistica chiamata Activation Likelihood Estimation (ALE) che permette di identificare la convergenza statisticamente rilevante dei foci tra i diversi studi. Sono state condotte due analisi separate, una per il cluster DDM>HC e una per DDM<HC. Sono stati utilizzati i seguenti parametri: Cluster-level FWE = 0.05, Permutazioni = 1000, P VALUE = 0.05.

3.4 Risultati

Il primo dataset analizzato comprende un totale di 586 partecipanti suddivisi in 7 esperimenti, con 120 foci. Il riferimento spaziale è basato sulle coordinate MNI FSL. Nel primo dataset non sono stati identificati cluster significativi, poiché non è stato superato il valore di soglia prescelto.

Nel secondo dataset, abbiamo analizzato un campione di 590 partecipanti, distribuiti su 7 esperimenti con 74 foci. A differenza del primo dataset, è stato identificato un cluster significativo durante l'analisi. Questo cluster si estende per un volume di 12,528 mm³ ed è centrato sulle coordinate MNI (28.2, -9.2, -3.7). La massima attivazione all'interno del cluster è stata osservata con un valore ALE di 0.0105, e un valore Z di 3.49 presso le coordinate (34, 0, -4). Le aree attivate in questo cluster (Figura 1) riguardano il 100% dell'emisfero destro del cervello, in particolare la parte sublobare (75.5%), il lobo limbico (23%) e, in minor misura, il lobo frontale (1.4%). I giri coinvolti comprendono in larga parte il nucleo lentiforme (42.3%), il talamo (23.6%), il giro paraippocampale (21.6%), il claustro (8.7%), il giro sub calloso (1.7%) e l'uncus (1.2%).

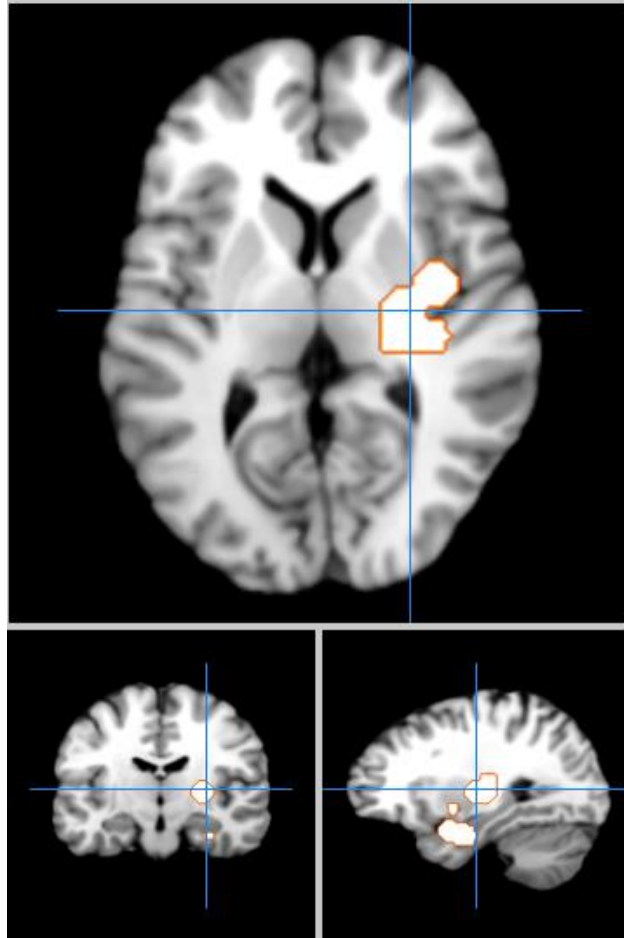


Figura 1 Visione del pattern di attivazione ottenuto dall'analisi DDM<HC. In alto sezione del piano trasversale, in basso a sinistra sezione del piano frontale, in basso a destra sezione del piano sagittale.

3.5 Discussione

Nel corso dell'analisi dei due dataset, i risultati ottenuti hanno fornito diverse informazioni sulle aree cerebrali attivate. Come accennato in precedenza, nel primo dataset, non è stato possibile identificare cluster significativi. La letteratura evidenzia che la psicoterapia, in particolare la terapia cognitivo comportamentale, può modulare l'attività cerebrale, riducendo l'iperattivazione in aree come l'amigdala e la corteccia prefrontale ventromediale, che sono spesso associate alla regolazione delle emozioni e alla risposta allo stress (Goldapple et al., 2004). La mancanza di cluster significativi potrebbe, dunque, riflettere l'efficacia variabile della psicoterapia nel campione analizzato, dove alcuni pazienti potrebbero aver risposto positivamente al trattamento con

una normalizzazione delle aree cerebrali coinvolte, mentre altri potrebbero non aver mostrato cambiamenti sufficienti per essere rilevati come cluster distinti. Questo suggerisce che, in pazienti che hanno già ricevuto trattamento, le differenze neurobiologiche possono essere meno pronunciate o più difficili da rilevare con le tecniche di neuroimaging disponibili (Fournier et al., 2013).

Inoltre, l'effetto del trattamento psicoterapico potrebbe aver normalizzato le differenze tra i pazienti, rendendo più difficile identificare pattern di attivazione specifici e coerenti. Tuttavia, gli effetti della psicoterapia sulle regioni ipoattivate sono meno consistenti e possono variare notevolmente tra gli individui.

Nel secondo dataset, infatti, l'analisi ha portato all'identificazione di un cluster significativo con un volume di 12,528 mm³, centrato sulle coordinate MNI (28.2, -9.2, -3.7). Questo cluster ha mostrato attivazioni in diverse regioni del cervello, tutte localizzate nell'emisfero destro.

Le regioni attivate comprendevano il nucleo lentiforme, il talamo, il giro paraippocampale, il claustrum, e altre strutture sub lobar e limbiche.

Il nucleo lentiforme è una parte fondamentale dei gangli della base, situato nel cervello, e svolge un ruolo essenziale nel controllo motorio e nella regolazione dei comportamenti motivazionali. Il termine "nucleo lentiforme" deriva dalla sua forma, che ricorda una lente biconvessa, ed è composto da due sezioni principali:

- Putamen: è la porzione più laterale del nucleo lentiforme e ha un ruolo primario nella regolazione dei movimenti volontari. Inoltre, il putamen è implicato in processi motivazionali e nella modulazione della ricompensa. È strettamente connesso ad altre aree del sistema nervoso centrale, come la corteccia prefrontale e il nucleo accumbens, strutture cruciali per la risposta a stimoli gratificanti e per il comportamento orientato agli obiettivi.
- Globo pallido: si divide in due parti, l'esterno (globus pallidus externus) e l'interno (globus pallidus internus), il globo pallido regola il controllo motorio inibendo o modulando i segnali motori attraverso le connessioni con il talamo e altre aree dei gangli della base. Esso contribuisce alla fluidità e al coordinamento dei movimenti e ha anche un ruolo nella regolazione emotiva e motivazionale. (Martini et al., 2016).

Il nucleo lentiforme è una componente centrale del sistema striatale, un circuito neuronale coinvolto nella pianificazione e modulazione dei movimenti, così come nelle funzioni non motorie, tra cui la risposta alla ricompensa e la modulazione del comportamento motivazionale. Alterazioni della funzionalità di questo circuito possono portare a sintomi come quelli osservati nella depressione. Nello specifico, una disfunzione del putamen e del globo pallido potrebbe ridurre l'efficacia della risposta a stimoli gratificanti, spiegando l'anedonia, uno dei sintomi chiave della depressione. Questo risultato è concorde anche con diversi studi di neuroimaging che hanno mostrato che nei pazienti depressi, quando la funzionalità di questa area è compromessa, si riduce la capacità del cervello di rispondere agli stimoli positivi (Heshmati & Russo, 2015).

Il talamo è una struttura cerebrale di grande importanza, spesso descritta come il sistema centrale del cervello poiché riceve, elabora e distribuisce informazioni sensoriali e motorie a diverse parti della corteccia cerebrale. Tuttavia, il ruolo del talamo non si limita alla trasmissione di segnali sensoriali. È coinvolto anche nell'elaborazione emotiva e nella regolazione degli stati affettivi e cognitivi, agendo come un intermediario tra diverse strutture sottocorticali e la corteccia cerebrale. In particolare, il talamo ha connessioni bidirezionali con il sistema limbico (inclusa l'amigdala) e la corteccia prefrontale, due regioni chiave per la regolazione delle emozioni e del comportamento (Martini et al., 2016). Infatti, i risultati dell'analisi mostrano una ipoattivazione di quest'area nei pazienti depressi che sembrano confermare le ipotesi condivise in letteratura. Studi hanno evidenziato riduzioni del volume talamico nei pazienti depressi, associati alla gravità dei sintomi depressivi. Queste alterazioni strutturali e funzionali del talamo potrebbero contribuire ai meccanismi che portano alla visione negativa del mondo, caratteristica della depressione, influenzando la percezione delle emozioni e amplificando la reattività a stimoli negativi. Inoltre, la ridotta connettività tra il talamo e altre aree corticali e subcorticali, come la corteccia prefrontale e il sistema limbico, sembra alterare il normale processo di regolazione emotiva e cognitiva, aggravando i sintomi (Atkinson et al., 2014).

Il giro paraippocampale è una struttura cerebrale situata nel lobo temporale, strettamente coinvolta nella memoria e nell'elaborazione emotiva. È particolarmente noto per il suo ruolo nel collegare il sistema limbico, che gestisce le emozioni e la motivazione, con altre aree cerebrali (Martini et al., 2016). Nella depressione, diverse ricerche hanno mostrato alterazioni nell'attivazione del giro paraippocampale. In particolare, la ridotta

stimolazione del giro paraippocampale è stata osservata in risposta a stimoli positivi ed emotivi, contribuendo, così, a difficoltà nel recupero di ricordi positivi e nella regolazione delle emozioni. Questo meccanismo può amplificare la risposta agli stimoli negativi, supportando sintomi come l'anedonia e la mancanza di motivazione (Zhang et al., 2022).

Il claustrum è una struttura cerebrale intricata, conosciuta per essere una delle regioni più densamente connesse del cervello, con legami verso la corteccia prefrontale, il sistema limbico, e altre aree sensoriali. È coinvolto in diverse funzioni, tra cui l'integrazione multisensoriale e la regolazione dell'attenzione. Tuttavia, il suo ruolo funzionale esatto rimane ignoto (Atilgan et al., 2022).

Nella depressione, diversi studi hanno iniziato a esplorare il ruolo del claustrum, suggerendo che una ridotta attività di questa struttura potrebbe contribuire ai sintomi depressivi, in particolare legati all'elaborazione delle emozioni e alla regolazione dello stress. Ad esempio, si è visto che la disattivazione o la disfunzione del claustrum in condizioni di stress può aumentare la vulnerabilità agli stimoli negativi, interferendo con la capacità di filtrare gli stimoli irrilevanti e mantenere l'attenzione su compiti rilevanti. Questo deficit funzionale può portare a una scarsa regolazione emotiva. Il claustrum sembra anche giocare, inoltre, un ruolo nella salienza degli stimoli e nel mantenimento dell'attenzione, e una sua disfunzione potrebbe alterare il modo in cui gli individui depressi percepiscono e reagiscono agli stimoli emotivi e cognitivi, contribuendo a sintomi come l'anedonia e la mancanza di motivazione. La sua complessa connettività con altre aree corticali e subcorticali ne fa un potenziale punto critico per l'integrazione delle esperienze sensoriali ed emotive (Nikolenko et al., 2021).

In conclusione, l'analisi dei due dataset ha rivelato diverse dinamiche delle attivazioni cerebrali nei pazienti con disturbo depressivo maggiore, riflettendo l'effetto variabile della psicoterapia e la complessità della neurobiologia della depressione. Mentre nel primo dataset la mancanza di cluster significativi potrebbe indicare una normalizzazione delle aree iperattive dovuta alla psicoterapia, nel secondo dataset sono emersi cluster significativi che evidenziano l'attivazione di regioni cerebrali critiche, come il nucleo lentiforme, il talamo e il giro paraippocampale. Queste aree sono note per il loro ruolo nella regolazione motoria, nell'elaborazione delle emozioni e nella risposta agli stimoli motivazionali, tutti aspetti che possono essere alterati nella depressione.

Le differenze tra i due dataset suggeriscono che il trattamento psicoterapico può influenzare significativamente l'attività cerebrale, ma che l'efficacia varia tra gli individui, complicando l'identificazione di pattern neurobiologici consistenti. L'identificazione di un cluster significativo nel secondo dataset, centrato su regioni coinvolte nella regolazione emotiva e nella motivazione, sottolinea l'importanza di un'analisi approfondita dei cambiamenti neurobiologici associati alla depressione, per migliorare la comprensione dei meccanismi alla base del disturbo e potenzialmente guidare trattamenti più mirati.

3.6 Limiti

Uno dei principali limiti di questo studio è rappresentato dall'utilizzo di articoli che impiegano campioni di dimensioni ridotte. I campioni piccoli possono compromettere la potenza statistica degli studi, rendendo più difficile rilevare effetti significativi o generalizzabili. Questo limite è particolarmente rilevante quando si tratta di condizioni complesse come la depressione, dove la variabilità individuale può essere elevata. L'inclusione di campioni più grandi permetterebbe una maggiore eterogeneità e, di conseguenza, una comprensione più completa e accurata degli effetti della terapia.

Un secondo limite riguarda la scarsa documentazione relativa agli effetti a lungo termine della terapia. La maggior parte degli studi si concentra sull'analisi degli effetti immediati, con l'uso della risonanza magnetica funzionale durante o subito dopo il trattamento. Tuttavia, non viene sufficientemente esplorato come questi effetti si evolvano nel tempo, una volta che la terapia è stata completata. La mancanza di dati sul follow-up a lungo termine limita la nostra comprensione della durata e della stabilità dei benefici terapeutici, impedendo di valutare pienamente l'efficacia delle terapie nel promuovere un cambiamento duraturo.

Un ulteriore limite di questa analisi è rappresentato dalla ridotta varietà di task utilizzati durante le misurazioni fMRI. I compiti presentati, sebbene rilevanti, si concentrano principalmente su aspetti specifici come la regolazione emotiva e la risposta alla ricompensa, senza esplorare in modo adeguato altre dimensioni della depressione. Questa

limitazione nell'ampiezza dei task utilizzati può non cogliere appieno la complessità del disturbo depressivo, che coinvolge un'ampia gamma di sintomi cognitivi e comportamentali. Per esempio, la depressione può manifestarsi anche attraverso difficoltà cognitive, problemi di attenzione e compromissione del funzionamento esecutivo, che non sono stati sufficientemente esplorati con i task esaminati. Inoltre, task che simulano situazioni di vita reale o che richiedono un'integrazione tra processi cognitivi ed emotivi potrebbero rivelare pattern di attivazione cerebrale che non emergono nei task più tradizionali. La mancanza di tale diversità potrebbe quindi limitare la capacità degli studi di identificare correlazioni tra le diverse manifestazioni della depressione e le aree cerebrali responsabili, riducendo così l'utilità delle conclusioni tratte per sviluppare interventi terapeutici più mirati e personalizzati.

3.7 Implicazioni future

I risultati ottenuti da questa metanalisi ALE suggeriscono diverse direzioni future per la ricerca sulla depressione. In primo luogo, sarebbe importante condurre ulteriori studi che indagano più a fondo l'interazione tra le reti cerebrali limbiche, sub-lobari e frontali, in particolare esplorando come queste aree interagiscono tra loro nel modulare le risposte emotive e cognitive nei pazienti depressi.

Inoltre, future ricerche potrebbero beneficiare di un focus maggiore sulle differenze interindividuali tra i pazienti, esplorando come fattori quali la durata della malattia, la gravità dei sintomi e la risposta ai trattamenti influenzino i pattern di attivazione cerebrale. L'uso di tecniche più avanzate di neuroimaging, come la connettività funzionale dinamica e l'analisi delle reti cerebrali, potrebbe fornire una visione più olistica delle disfunzioni neurali nella depressione.

Infine, una direzione interessante per la ricerca futura sarebbe quella di esplorare l'impatto di interventi terapeutici personalizzati basati sui risultati neurobiologici. Se le disfunzioni specifiche in aree come il talamo o il nucleo lentiforme potessero essere identificate in pazienti individuali, potrebbe essere possibile sviluppare trattamenti più mirati che sfruttino la neurostimolazione o altri approcci innovativi per migliorare l'efficacia della terapia.

Conclusioni

La presente tesi ha affrontato il complesso tema del disturbo depressivo maggiore, attraverso l'fMRI, analizzando sia le caratteristiche cliniche della depressione sia i trattamenti disponibili, con un focus particolare sulla psicoterapia cognitivo comportamentale.

Nel primo capitolo, è stata fornita una panoramica della depressione, con un'analisi delle sue varie tipologie, dei fattori di rischio e delle comorbidità, nonché delle diverse strategie terapeutiche, tra cui la farmacoterapia e la psicoterapia. Questo ha permesso di contestualizzare la depressione come una condizione multifattoriale che richiede un approccio terapeutico integrato.

Il secondo capitolo ha esplorato l'utilizzo dell'fMRI in psicologia, evidenziando come questa tecnologia possa contribuire a una comprensione più approfondita delle alterazioni cerebrali associate alla depressione. In particolare, sono stati discussi i risultati degli studi che esaminano i cambiamenti neurali nei pazienti depressi prima del trattamento psicoterapico, fornendo una base per valutare l'efficacia della psicoterapia.

Nel terzo capitolo, è stata condotta una metanalisi sugli studi che utilizzano l'fMRI per valutare l'impatto della CBT sui pazienti con DDM. I risultati hanno mostrato come la CBT possa modulare l'attività cerebrale, in particolare nelle aree legate alla regolazione emotiva e alla risposta alla ricompensa, sottolineando l'efficacia di questo approccio terapeutico nel migliorare i sintomi della depressione.

Tuttavia, sono emersi anche alcuni limiti, tra cui la variabilità nella risposta al trattamento e la necessità di ulteriori ricerche con campioni più ampi e studi a lungo termine per comprendere meglio l'impatto duraturo della psicoterapia.

In conclusione, questa tesi ha evidenziato l'importanza di un approccio integrato e personalizzato nel trattamento del DDM, combinando la terapia cognitivo comportamentale con un'analisi neurobiologica dettagliata attraverso l'fMRI. Questo approccio non solo contribuisce a una comprensione più approfondita della depressione, ma apre anche nuove strade per lo sviluppo di interventi terapeutici più mirati ed efficaci.

Bibliografia

Abramson, L. Y., Metalsky, G. I., & Alloy, L. B. (1989). Hopelessness depression: A theory-based subtype of depression. *Psychological Review*, 96(2), Articolo 2. <https://doi.org/10.1037/0033-295X.96.2.358>

Atilgan, H., Doody, M., Oliver, D. K., McGrath, T. M., Shelton, A. M., Echeverria-Altuna, I., Tracey, I., Vyazovskiy, V. V., Manohar, S. G., & Packer, A. M. (2022). Human lesions and animal studies link the claustrum to perception, salience, sleep and pain. *Brain*, 145(5), Articolo 5. <https://doi.org/10.1093/brain/awac114>

Atkinson, L., Sankar, A., Adams, T. M., & Fu, C. H. Y. (2014). Recent Advances in Neuroimaging of Mood Disorders: Structural and Functional Neural Correlates of Depression, Changes with Therapy, and Potential for Clinical Biomarkers. *Current Treatment Options in Psychiatry*, 1(3), 278–293. <https://doi.org/10.1007/s40501-014-0022-5>

Brown, G. W., Andrews, B., Harris, T., Adler, Z., & Bridge, L. (1986). Social support, self-esteem and depression. *Psychological Medicine*, 16(4), Articolo 4. <https://doi.org/10.1017/S0033291700011831>

Daley, S. E., Hammen, C., & Rao, U. (2000). Predictors of first onset and recurrence of major depression in young women during the 5 years following high school graduation. *Journal of Abnormal Psychology*, 109(3), Articolo 3.

Depression. Clinical, experimental and theoretical aspects. (1969). *The Journal of the Royal College of General Practitioners*, 18(87), 249.

Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: A systematic review and meta-analysis. (2003). *The Lancet*, 361(9360), Articolo 9360. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12705-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12705-5)

Ekers, D., Webster, L., Van Straten, A., Cuijpers, P., Richards, D., & Gilbody, S. (2014). Behavioural Activation for Depression; An Update of Meta-Analysis of Effectiveness and Sub Group Analysis. *PLoS ONE*, 9(6), e100100. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100100>

Enserink, M. (1999). Drug therapies for depression: From MAO inhibitors to substance. *Science*, 284, 239.

Fournier, J. C., DeRubeis, R. J., Hollon, S. D., Gallop, R., Shelton, R. C., & Amsterdam, J. D. (2013). Differential change in specific depressive symptoms during antidepressant medication or cognitive therapy. *Behaviour Research and Therapy*, 51(7), 392–398. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2013.03.010>

Fried, E. I., & Nesse, R. M. (2015). Depression is not a consistent syndrome: An investigation of unique symptom patterns in the STAR*D study. *Journal of Affective Disorders*, 172, 96–102. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.10.010>

Friston, K. J. (2011). Functional and Effective Connectivity: A Review. *Brain Connectivity*, 1(1), Articolo 1. <https://doi.org/10.1089/brain.2011.0008>

Glover, G. H., & Law, C. S. (2001). Spiral-in/out BOLD fMRI for increased SNR and reduced susceptibility artifacts. *Magnetic Resonance in Medicine*, 46(3), Articolo 3. <https://doi.org/10.1002/mrm.1222>

Goldapple, K., Segal, Z., Garson, C., Lau, M., Bieling, P., Kennedy, S., & Mayberg, H. (2004). Modulation of Cortical-Limbic Pathways in Major Depression: Treatment-Specific Effects of Cognitive Behavior Therapy. *Archives of General Psychiatry*, 61(1), 34. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.61.1.34>

Heshmati, M., & Russo, S. J. (2015). Anhedonia and the Brain Reward Circuitry in Depression. *Current Behavioral Neuroscience Reports*, 2(3), Articolo 3. <https://doi.org/10.1007/s40473-015-0044-3>

Jorm, A. F., Christensen, H., Henderson, A. S., Jacomb, P. A., Korten, A. E., & Rodgers, B. (2000). Predicting anxiety and depression from personality: Is there a synergistic effect of neuroticism and extraversion? *Journal of Abnormal Psychology*, 109(1), Articolo 1. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.109.1.145>

Judd, L. L. (1997). The Clinical Course of Unipolar Major Depressive Disorders. *Archives of General Psychiatry*, 54(11), Articolo 11. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1997.01830230015002>

- Kendler, K. S., Hettema, J. M., Butera, F., Gardner, C. O., & Prescott, C. A. (2003). Life Event Dimensions of Loss, Humiliation, Entrapment, and Danger in the Prediction of Onsets of Major Depression and Generalized Anxiety. *Archives of General Psychiatry*, 60(8), 789. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.8.789>
- Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Koretz, D., Merikangas, K. R., Rush, A. J., Walters, E. E., & Wang, P. S. (2003). The Epidemiology of Major Depressive Disorder: Results From the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA*, 289(23), Articolo 23. <https://doi.org/10.1001/jama.289.23.3095>
- Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Merikangas, K. R., & Walters, E. E. (2005). Lifetime Prevalence and Age-of-Onset Distributions of DSM-IV Disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of General Psychiatry*, 62(6), Articolo 6. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.6.593>
- Langlois, D., Chartier, S., & Gosselin, D. (2010). An Introduction to Independent Component Analysis: InfoMax and FastICA algorithms. *Tutorials in Quantitative Methods for Psychology*, 6(1), Articolo 1. <https://doi.org/10.20982/tqmp.06.1.p031>
- Mykletun, A., Bjerkeset, O., Øverland, S., Prince, M., Dewey, M., & Stewart, R. (2009). Levels of anxiety and depression as predictors of mortality: The HUNT study. *British Journal of Psychiatry*, 195(2), Articolo 2. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.108.054866>
- Nicholson, A., Kuper, H., & Hemingway, H. (2006). Depression as an aetiologic and prognostic factor in coronary heart disease: A meta-analysis of 6362 events among 146 538 participants in 54 observational studies. *European Heart Journal*, 27(23), Articolo 23. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl338>
- Nikolenko, V. N., Rizaeva, N. A., Beeraka, N. M., Oganesyanyan, M. V., Kudryashova, V. A., Dubovets, A. A., Borminskaya, I. D., Bulygin, K. V., Sinelnikov, M. Y., & Aliev, G. (2021). The mystery of claustral neural circuits and recent updates on its role in neurodegenerative pathology. *Behavioral and Brain Functions*, 17(1), Articolo 1. <https://doi.org/10.1186/s12993-021-00181-1>
- Nolen-Hoeksema, S. (1991). Responses to depression and their effects on the duration of depressive episodes. *Journal of Abnormal Psychology*, 100(4), Articolo 4. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.100.4.569>

- Palmer, S. M., Crewther, S. G., Carey, L. M., & The START Project Team. (2015). A Meta-Analysis of Changes in Brain Activity in Clinical Depression. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.01045>
- Sackeim, H. A., Prudic, J., Fuller, R., Keilp, J., Lavori, P. W., & Olfson, M. (2007). The Cognitive Effects of Electroconvulsive Therapy in Community Settings. *Neuropsychopharmacology*, 32(1), Articolo 1. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301180>
- Seedat, S., Scott, K. M., Angermeyer, M. C., Berglund, P., Bromet, E. J., Brugha, T. S., Demyttenaere, K., De Girolamo, G., Haro, J. M., Jin, R., Karam, E. G., Kovess-Masfety, V., Levinson, D., Medina Mora, M. E., Ono, Y., Ormel, J., Pennell, B.-E., Posada-Villa, J., Sampson, N. A., ... Kessler, R. C. (2009). Cross-National Associations Between Gender and Mental Disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Archives of General Psychiatry*, 66(7), Articolo 7. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.36>
- Slotema, C. W., Blom, J. D., Hoek, H. W., & Sommer, I. E. C. (2010). Should We Expand the Toolbox of Psychiatric Treatment Methods to Include Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS)?: A Meta-Analysis of the Efficacy of rTMS in Psychiatric Disorders. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 71(07), Articolo 07. <https://doi.org/10.4088/JCP.08m04872gre>
- Solomon, D. A., Keller, M. B., Leon, A. C., Mueller, T. I., Lavori, P. W., Shea, M. T., Coryell, W., Warshaw, M., Turvey, C., Maser, J. D., & Endicott, J. (2000). Multiple Recurrences of Major Depressive Disorder. *American Journal of Psychiatry*, 157(2), Articolo 2. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.2.229>
- Solomonov, N., Victoria, L. W., Lyons, K., Phan, D. K., Alexopoulos, G. S., Gunning, F. M., & Flückiger, C. (2023). Social reward processing in depressed and healthy individuals across the lifespan: A systematic review and a preliminary coordinate-based meta-analysis of fMRI studies. *Behavioural Brain Research*, 454, 114632. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2023.114632>
- Sullivan, P. F., Neale, M. C., & Kendler, K. S. (2000). Genetic Epidemiology of Major Depression: Review and Meta-Analysis. *American Journal of Psychiatry*, 157(10), Articolo 10. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.10.1552>

Wang, Z., He, D., Yang, L., Wang, P., Zou, Z., Xiao, J., Min, W., He, Y., & Zhu, H. (2023). Common and distinct patterns of task-related neural activation abnormalities in patients with remitted and current major depressive disorder: A systematic review and coordinate-based meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 152, 105284. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2023.105284>

Zhang, Y., Zhang, Y., Ai, H., Van Dam, N. T., Qian, L., Hou, G., & Xu, P. (2022). Microstructural deficits of the thalamus in major depressive disorder. *Brain Communications*, 4(5), Articolo 5. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcac236>

Zhao, X., Wu, S., Li, X., Liu, Z., Lu, W., Lin, K., & Shao, R. (2024). Common neural deficits across reward functions in major depression: A meta-analysis of fMRI studies. *Psychological Medicine*, 1–13. <https://doi.org/10.1017/S0033291724001235>

Beck, A.T. (1976). *Terapia cognitiva e disturbi emozionali*. International Universities Press.

Beck, J. S. (2018). *Cognitive behavior therapy: Basics and beyond* (3rd ed.). Guilford Press.

Kandel, E. R., & Schwartz, L. H. (2014). *Principi di Neuroscienze*. Casa Editrice Ambrosiana.

Martini, F. H., Nath, J. L., & Bartholomew, E. F. (2016). *Fundamentals of Anatomy & Physiology* (10th ed.). Pearson.

Owen, A. M., Epstein, R., & Johnsrude, I. S. (2001). fMRI: Applications to cognitive neuroscience. In P. Jezzard, P. M. Matthews, & S. M. Smith (A c. Di), *Functional Magnetic Resonance Imaging* (1a ed., pp. 312–329). Oxford University PressOxford. <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780192630711.003.0017>

Salkovskis, P. M. (1996). The cognitive approach to anxiety: Threat beliefs, safety-seeking behavior, and the special case of health anxiety and OCD. In P. M. Salkovskis (Ed.), *Frontiers of cognitive therapy* (pp. 48-74). Guilford Press.

American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing.

American Psychological Association. (2016) Understanding psychotherapy and how it works. <http://www.apa.org/helpcenter/understanding-psychotherapy.aspx>

Consiglio Nazionale Ordine degli Psicologi. (2016). Codice Deontologico degli Psicologi Italiani. <https://www.psy.it/codice-deontologico-degli-psicologi-italiani>

Italia. Codice Penale. (2023). <https://www.normattiva.it/uri-res/N2Ls?urn:nir:stato:regio.decreto:1930-10-19;1398>

Organizzazione Mondiale della Sanità. (2017). Front Matter. In *Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates* (pp. 2–2). World Health Organization. <http://www.jstor.org/stable/resrep28026.1>

Organizzazione Mondiale della Sanità. (2021). *Depression and other common mental disorders: Global health estimates*. <https://www.who.int/publications/i/item/depression-global-health-estimates>