

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO DI PSICOLOGIA GENERALE

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN PSICOLOGIA CLINICA

TESI DI LAUREA MAGISTRALE

La realtà virtuale nei disturbi affettivi: uno studio pilota sulla prestazione cognitiva e i correlati elettroencefalografici della depressione

*Virtual reality in affective disorders: a pilot study on cognitive performance and electroencephalographic correlates of depression*

*Relatore:*

Prof. Claudio GENTILI

*Correlatrice:*

Dott.ssa Francesca MURA

*Laureanda:*

Matilda FLORIS

Matricola N. 2058372

Anno accademico 2022/2023

## Indice

<b>Abstract.....</b>	<b>3</b>
<b>1° Capitolo: La depressione.....</b>	<b>4</b>
1. Introduzione: epidemiologia e criteri diagnostici .....	4
2. Il concetto di depressione dall'antica Grecia al Research Domain Criteria .....	6
3. Eziologia e patofisiologia della depressione .....	10
1.3.1 <i>L'ipotesi monoaminergica e il ruolo del glutammato.....</i>	<i>11</i>
1.3.2 <i>La disregolazione dell'asse HPA nella risposta allo stress.....</i>	<i>13</i>
1.3.3 <i>Stress e risposta immunitaria.....</i>	<i>16</i>
1.3.4 <i>Il modello dei neurocircuiti della depressione .....</i>	<i>19</i>
1.3.5 <i>La teoria unificata del disturbo depressivo .....</i>	<i>20</i>
4. La disfunzione cognitiva nella depressione .....	21
1.4.1 <i>Le funzioni cognitive "calde" e "fredde": distorsioni e deficit cognitivi .....</i>	<i>22</i>
1.4.2 <i>Basi neurobiologiche e meccanismi patofisiologici della disfunzione cognitiva .....</i>	<i>29</i>
5. Biomarcatori elettroencefalografici riscontrati nella depressione .....	33
<b>2° Capitolo: La realtà virtuale .....</b>	<b>41</b>
1. Aspetti generali della realtà virtuale .....	41
2. Evoluzione della realtà virtuale.....	43
3. Il concetto di presenza.....	46
4. Il modello neuroscientifico della realtà virtuale .....	48
5. La realtà virtuale come strumento diagnostico nei disturbi mentali .....	50
6. La realtà virtuale come strumento per il trattamento dei disturbi mentali .....	54

<b>3° Capitolo: La ricerca</b> .....	<b>61</b>
1. Ipotesi sperimentali .....	61
2. Metodo .....	61
3.2.1 <i>Partecipanti</i> .....	61
3.2.2 <i>Strumenti</i> .....	62
3.2.2.1 <i>HydroCel Geodesic Sensor Net 128</i> .....	62
3.2.2.2 <i>Sensori Shimmer</i> .....	64
3.2.2.3 <i>Visore</i> .....	65
3.2.2.4 <i>Patient Health Questionnaire - 9</i> .....	66
3.2.2.5 <i>Depression Anxiety Stress Scale Short Version – 21</i> .....	66
3.2.2.6 <i>Trail Making Test versione A e B</i> .....	67
3.2.2.7 <i>N – Back</i> .....	68
3.2.3 <i>Procedura</i> .....	69
3.2.4 <i>Pre – processamento dei dati EEG e estrazione della potenza della banda theta</i> .....	72
3.2.5 <i>Analisi dei dati</i> .....	72
3. Risultati .....	73
3.3.1 <i>Analisi descrittive e test di significatività statistica</i> .....	73
3.3.2 <i>Analisi di regressione lineare gerarchica e AIC</i> .....	75
4. Discussione e conclusioni .....	77
3.4.1 <i>Discussione dei risultati</i> .....	77
3.4.2 <i>Considerazioni conclusive e prospettive future</i> .....	79
<b>Riferimenti bibliografici</b> .....	<b>81</b>

## Abstract

La depressione è una delle patologie più frequentemente diagnosticate ed è la seconda causa di disabilità nel mondo, conseguente all'elevato livello di invalidità (ad esempio, deficit cognitivi) e di comorbidità associati. Nel corso degli ultimi decenni, la ricerca scientifica si è focalizzata sull'identificazione di biomarcatori in grado di supportare la diagnosi dei disturbi mentali e sullo sviluppo di nuove tecnologie per indagarli. La realtà virtuale (VR) è stata utilizzata largamente nell'ambito del trattamento dei disturbi mentali, ma sono ancora scarse le sue applicazioni come strumento diagnostico, specie nei disturbi depressivi. Il presente elaborato di tesi intende valutare se l'aumento della potenza della banda theta legata alla sintomatologia depressiva, registrata attraverso una cuffia del sistema Geodesic durante 5 minuti di riposo ad occhi chiusi, sia associabile alla prestazione cognitiva ottenuta al *Trail Making Test* (TMT) A e B e all'*N-Back*, svolti dai partecipanti in un ambiente di VR. Il campione si compone di 30 studenti universitari: 15 nel gruppo sperimentale con sintomi depressivi (punteggio al *Patient Health Questionnaire* –  $9 \geq 9$ ) e 15 nel gruppo di controllo (punteggio al *Patient Health Questionnaire* –  $9 \leq 5$ ). Dai risultati emerge una differenza statisticamente significativa nel numero di errori commessi al TMT-A ( $p = .036$ ) e un'aumentata potenza della banda theta, sebbene non significativa, nel gruppo con sintomi depressivi rispetto al gruppo di controllo. L'analisi di regressione lineare gerarchica, condotta attraverso due modelli, è stata svolta per valutare il ruolo dei sintomi depressivi in relazione alla Potenza Relativa Theta e al numero di errori commessi nel TMT-A. Il Modello 1 analizzava il Gruppo in interazione con la Potenza Relativa Theta come predittori del numero di errori commessi al TMT-A. Il Modello 2 considerava separatamente il Gruppo e la Potenza Relativa Theta, e ha evidenziato che esclusivamente il fattore Gruppo con sintomi depressivi è capace di predire gli errori commessi al TMT-A ( $p = .018$ ), al contrario del fattore di Potenza Relativa Theta. Dalle analisi condotte e dal confronto tra i modelli svolto attraverso l'*Akaike Information Criterion* si evidenzia che il Modello 2 sia preferibile rispetto al Modello 1. In conclusione, i risultati ottenuti sono parzialmente in accordo con la letteratura scientifica di riferimento, evidenziando la necessità di ulteriori studi specialmente nell'ambito dei correlati elettroencefalografici della depressione in relazione alle disfunzioni cognitive. Ciò consentirebbe lo sviluppo di strategie di prevenzione e di trattamenti più efficaci, nonché un miglioramento della qualità della vita del paziente.

**Parole chiave:** realtà virtuale, depressione, cognizione, correlati EEG

## 1° Capitolo: La depressione

### 1. *Introduzione: epidemiologia e criteri diagnostici*

La depressione, o disturbo depressivo maggiore (DDM), è una delle patologie mentali più frequentemente diagnosticate in tutto il mondo: si stima, infatti, che il 5% degli adulti e il 5.7% degli over 60 soffra di questa patologia, per un totale di 280 milioni di persone all'anno (*World Health Organization*, 2021). Inoltre, dal 2020 è la seconda principale causa di disabilità su scala mondiale, dato l'elevato livello di invalidità che comportano i suoi sintomi e la sua comorbidità con numerose altre patologie mediche, come il diabete mellito, i disturbi cardiovascolari e artrite reumatoide (Egede, 2008). La depressione peggiora anche lo stato di salute di partecipanti affetti da altre patologie croniche, è tendenzialmente ricorrente e potenzialmente fatale, conseguente all'elevato numero di suicidi tra i pazienti (700 mila persone morte suicide ogni anno) (Kessler, Berglund, & Demler, 2003; *World Health Organization*, 2021). Inoltre, il *World Health Surveys* (2007), considerando un campione di 245 mila partecipanti provenienti da 60 Paesi ha trovato un'associazione significativa tra depressione e quattro malattie croniche: angina, artrite, asma e diabete (Moussavi, Chatterji, Verdes, Tandon, Patel, & Ustun, 2007).

La *World Health Organization* nel 2021 ha indicato che il 75% delle persone che soffrono di questo disturbo non riceve alcun trattamento nei Paesi a basso e medio reddito. Di conseguenza, tale condizione provoca ingenti costi diretti e indiretti: nei primi rientrano le spese che il singolo sostiene per curare il disturbo, come cure ospedaliere o l'acquisto di psicofarmaci, mentre i costi indiretti riguardano l'impatto che il Paese deve sostenere in termini economici, conseguente per esempio all'assenteismo dei pazienti malati dalla sede lavorativa o alla minore produttività lavorativa degli stessi (Coretti, Rumi, Cicchetti, 2019). Per quanto riguarda i costi diretti, una *review* di Coretti, Rumi e Cicchetti (2019) ha stimato che in media i costi diretti totali in America sono compresi tra 1931 € e 24069 €, in Europa tra 508 € e 11482 € e in Asia tra 380 € e 1692 €. Per quanto riguarda i costi indiretti le stime sono meno definite, ma il costo sociale dei suicidi legati alla depressione è certamente il più elevato: negli Stati Uniti, Greenberg, Fournier, Sisitsky, Pike e Kessler (2015) hanno stimato una spesa legata al suicidio di 478 mila euro per paziente, mentre in Spagna e in Svezia il costo del suicidio è stato stimato intorno ai 400 mila euro. Inoltre, nella stessa *review* è stato stimato che, a seguito dell'assenteismo causato dal DDM, negli Stati Uniti vengono spesi quasi 2 mila euro per persona, mentre in Europa il costo medio si aggira intorno ai 15 mila euro (Coretti, Rumi, Cicchetti, 2019).

La distribuzione epidemiologica del DDM non è uguale in tutto il mondo: in Europa registriamo la prevalenza massima, con l'11% della popolazione che ne soffre nel corso della vita, mentre la più

scarsa è in Asia (Bromet et al., 2011). Secondo la *review* sistematica di Gutiérrez-Rojas, Porrás-Segovia, Dunne, Andrade-González e Cervilla (2020) sono due i fattori sociodemografici significativamente correlati al DDM, ossia il sesso femminile e l'essere separato/divorziato. L'associazione con il sesso femminile è stata giustificata dalle basi biologiche ormonali riscontrate nei disturbi depressivi che operano in sinergia con fattori ambientali, quali il maggiore stress psicosociale al quale sono sottoposte le donne, ma anche dalla riluttanza culturale del sesso maschile a riferire la sofferenza psicologica (Kessler, 2003; Piccinelli & Wilkinson, 2000). Altri fattori come lo scarso livello socio-economico ed educativo vengono spesso associati, ma potrebbero essere fattori confondenti poiché comporterebbero uno stato di salute generalmente scadente e un maggiore consumo di droghe (Gutiérrez-Rojas, Porrás-Segovia, Dunne, Andrade-González, & Cervilla, 2020). Inoltre, il DDM non è solo correlato a malattie croniche organiche, ma si manifesta in comorbidità con numerose patologie mentali, specie con i disturbi d'ansia: per esempio, il disturbo d'ansia generalizzato si è rilevato un fattore di rischio per il DDM, raddoppiandone la probabilità di svilupparlo (Mathew, Pettit, Lewinsohn, Seeley, & Roberts, 2011). I tratti di personalità possono aumentare il rischio di sviluppare un episodio depressivo, dato che essi mediano le strategie di *coping* ma anche le modalità di interazione sociale, che rappresentano importanti fattori di protezione se adeguati (Roohafza et al., 2016). Anche l'abuso di tabacco è considerato un fattore di rischio per lo sviluppo di disturbi d'ansia e della depressione (Gutiérrez-Rojas, Porrás-Segovia, Dunne, Andrade-González, & Cervilla, 2020), mentre il ruolo dell'abuso di alcol è meno chiaro, prevalentemente a causa del fatto che nei Paesi Occidentali potrebbe implicare un buon adattamento sociale data l'ampia distribuzione e accettazione sociale del suo consumo (Valencia-Martín, Galán, Guallar-Castillón, Rodríguez-Artalejo, 2013).

La sintomatologia depressiva viene tipicamente inserita in un'ottica di diagnosi categoriale, e racchiusa nei due principali manuali di supporto alla diagnosi dei disturbi mentali: il Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali 5° edizione (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5*, DSM-5, 2013), e l'*International Classification of Mental Disease* 10° edizione (ICD-10, 1994). In riferimento al DSM-5, il DDM rientra nei disturbi dell'umore differenziati tra disturbi monopolari e bipolari. Il DDM fa parte dei disturbi dell'umore monopolari, insieme al disturbo depressivo persistente (*ex* distimia) ed al disturbo disforico premestruale. Secondo il DSM-5, per poter fare diagnosi di DDM sono necessari almeno 5 dei seguenti sintomi per una durata temporale di almeno 2 settimane:

- Umore depresso o irritabile
- Perdita di interesse e minore capacità di provare piacere nelle attività voluttuarie
- Significativa perdita o aumento del peso corporeo (variazione superiore al 5% in un mese)

- Agitazione o rallentamento psicomotorio
- Affaticamento o perdita delle energie
- Insonnia o ipersonnia
- Sentimenti di inutilità o sensi di colpa eccessivi o inappropriati
- Ridotta capacità di pensare e restare concentrati, oppure patologica indecisione
- Ricorrenti pensieri di morte, ideazioni suicidarie oppure tentativi di suicidio

Secondo il DSM-5, almeno uno dei sintomi deve essere l'umore depresso/irritabile o perdita di interesse. I sintomi possono essere lievi, moderati o gravi a seconda dell'alterazione del funzionamento sociale, lavorativo o quotidiano: infatti, secondo tale manuale i sintomi devono causare disagio clinicamente significativo o provocare un danneggiamento nel funzionamento dell'individuo, ma non essere causati dall'assunzione di sostanze o dalla presenza di un disturbo psicotico o altri disturbi che li giustificerebbero. Il DSM-5 propone per la diagnosi una serie di specificatori, volti a descrivere meglio la condizione sofferta dal paziente, come la presenza di ansia, o sintomi psicotici o catatonici, l'insorgenza *peri-partum* o secondo un andamento stagionale.

Per quanto riguarda la classificazione proposta nell'ICD-10, la depressione viene definita "disturbo depressivo ricorrente" e inserita all'interno dei disturbi dell'umore. Nonostante la differente nomenclatura, non vi sono differenze ragguardevoli nei criteri richiesti per la diagnosi o nei sintomi associati tra i due manuali diagnostici.

## 2. *Il concetto di depressione dall'antica Grecia al Research Domain Criteria*

Nel lessico comune, il termine "depressione" è spesso utilizzato per descrivere un umore deflesso o scoraggiato in risposta a situazioni critiche o perdite di persone care, mentre in realtà queste condizioni sono più affiancabili ai concetti di "demoralizzazione" e "lutto". A differenza della depressione, il lutto e la demoralizzazione per un evento di vita stressante o avverso non sono accompagnati da sentimenti di disgusto verso di sé o ideazione suicida, e l'umore deflesso si risolve quando le circostanze migliorano, in genere dopo un periodo di tempo non estremamente lungo.

Dunque, i sintomi della depressione non riguardano solo un umore deflesso, ma sono stati più volte rivisti nel corso della storia, portando a una evoluzione e modificazione del concetto stesso di depressione. Storicamente, si può individuare la prima descrizione nell'opera *Aforismi* del medico greco Ippocrate (460-377 a.C.) che descrisse la melanconia come uno stato di paura o tristezza che dura per lungo tempo, accompagnata da sintomi quali "avversione per il cibo, sonnolenza, irritabilità, affaticabilità" (Ippocrate, Vol. I). La concezione che aveva Ippocrate di questa malattia era, dunque, uno stato misto di ansia e tristezza, talvolta correlato da allucinazioni e altri stati psicotici, impulsi

suicidi e tendenze paranoiche (Horwitz, Wakefield, & Lorenzo-Luaces, 2017). Ippocrate precisava, inoltre, che i sintomi di questa condizione dovessero durare per un insolito periodo di tempo, e in maniera sproporzionata rispetto all'evento che l'aveva causata (Horwitz, Wakefield, & Lorenzo-Luaces, 2017). Sebbene Ippocrate non si dilungò sulle cause scatenanti della melanconia, è noto che la concezione greca di malattia si basava sul concetto di disequilibrio di 4 umori (o fluidi) che animano il corpo: sangue, flegma, bile gialla e bile nera. Melanconia, infatti, deriva dal greco "melàs" (nero) e "cholè" (bile), indicando che era legata a un eccesso di bile nera nel corpo del malato che poteva essere causato da numerosi fattori, come dieta e stile di vita (Horwitz, Wakefield, & Lorenzo-Luaces, 2017). Anche Galeno e poi Aristotele, con i loro successivi trattati medici sul tema, sottolinearono la necessità di distinguere la melanconia da uno stato di umore deflesso causato da perdite, lutti, eventi avversi, pene amorose, che non può essere definito disturbo poiché motivato e proporzionale agli accadimenti di vita (Horwitz, Wakefield, & Lorenzo-Luaces, 2017). Fino a questo momento storico, dunque, permane una concezione della melanconia come uno stato misto di paura e tristezza, e il trattamento consigliato di conseguenza era il cambiamento del proprio stile di vita: si consigliavano aria fresca, esercizio fisico, la cura delle abitudini legate al sonno e all'alimentazione e il controllo delle passioni, insieme ad altri metodi religiosi e magici (Shorter, 1992).

Dopo la medicina greca e romana, le successive evoluzioni del concetto di depressione si verificarono nel XVII secolo con l'opera *L'Anatomia della melanconia* (1621) di Robert Burton, che ne descrisse le 3 componenti dominanti: alterazioni dell'umore, sintomi cognitivi e sintomi fisici. Inoltre, durante questo secolo si verifica un cambiamento radicale nella tradizione medica occidentale, con lo sviluppo di un nuovo metodo induttivo, empirico e osservativo sostenuto da Francis Bacon e Charles Newton, in contrapposizione con quello intuitivo e deduttivo di Ippocrate (Horwitz, Wakefield, & Lorenzo-Luaces, 2017). In contemporanea, il fisico inglese Thomas Sydenham (1624-1689) propose l'idea che le malattie organiche o mentali fossero causate da uno specifico malfunzionamento a carico del cervello o del sistema nervoso: venne meno, dunque, la concezione olistica di disequilibrio e malfunzionamento generale della Grecia di Ippocrate (Horwitz, Wakefield, & Lorenzo-Luaces, 2017). Di conseguenza, anche la melanconia come malattia venne divisa in due sotto-manifestazioni più specifiche (Shorter, 2013). La prima condizione mantenne il nome di melanconia, ed era caratterizzata da angoscia, rassegnazione, tristezza, stato stuporoso e pensieri suicidi; questo stato aveva carattere cronico e ricorrente, e veniva generalmente curato da psichiatri o alienisti attraverso il ricovero ospedaliero (Horwitz, Wakefield, & Lorenzo-Luaces, 2017). La seconda condizione depressiva aveva carattere nevrotico poiché era concepita come una malattia nervosa organica e non mentale, caratterizzata da sintomi quali ansia, affaticamento, preoccupazioni somatiche e pensieri ossessivi, curati da neurologi e medici generali (Shorter, 2013). Queste due tipologie di depressione,



nevrotica e la melanconica, non erano concepite come due estremi di un *continuum* ma come due malattie differenti, con patogenesi, prognosi e trattamento distinti (Horwitz, Wakefield, & Lorenzo-Luaces, 2017).

Il successivo cambiamento di prospettiva all'interno della diagnosi dei disturbi dell'umore avviene con lo psichiatra tedesco Emil Kraepelin a cavallo fra il 1800 e il 1900: a seguito delle sue osservazioni dei pazienti melanconici ricoverati nei manicomi, si rese conto che questa condizione era talvolta seguita da sintomi maniacali (Horwitz, Wakefield, & Lorenzo-Luaces, 2017). Questa nuova condizione venne da lui definita maniaco-depressiva, separandola da un'altra condizione definita *dementia praecox* (l'odierna schizofrenia) (Horwitz, Wakefield, & Lorenzo-Luaces, 2017). In seguito, la condizione maniaco-depressiva definì la nuova categoria diagnostica delle malattie bipolari, differenti dalle manifestazioni depressive non seguite da sintomi psicotici che vennero definite malattie unipolari e unificate sotto l'etichetta "depressione maggiore" (Horwitz, Wakefield, & Lorenzo-Luaces, 2017). Dunque, in questi anni la depressione venne divisa di netto dalla melanconia, che rimase più ancorata a sintomi psicotici: infatti, mentre la melanconia sembrava essere causata da disfunzioni cerebrali ancora sconosciute, la condizione depressiva non-melanconica sembrava essere il prodotto di fattori psicosociali avversi, come un lutto (Horwitz, Wakefield, & Lorenzo-Luaces, 2017). L'approccio alla diagnosi psichiatrica di Kraepelin viene riconosciuto storicamente come quello di riferimento per le prime formulazioni del DSM (Horwitz, Wakefield, & Lorenzo-Luaces, 2017). Infatti, nel DSM-I (1952) e nel DSM-II (1968) i disturbi affettivi comprendevano due principali manifestazioni depressive: una caratterizzata da profonde alterazioni dell'umore e sintomi psicotici, quali la melanconia (poi definita mania nel DSM-II), reazioni paranoide e schizofrenia; l'altra rappresentava una forma di depressione nevrotica, concepita come un meccanismo di difesa in risposta a una sottostante condizione ansiosa (Horwitz, Wakefield, & Lorenzo-Luaces, 2017).

Sebbene fino agli anni '70 del secolo scorso ci fosse largo consenso sull'esistenza di una forma di depressione psicotica, esso era difficile da raggiungere nei riguardi della depressione non-psicotica (Horwitz, Wakefield, & Lorenzo-Luaces, 2017). Infatti, Kendell (1976) identificò ben 12 modalità di classificazione della depressione tutte molto diverse tra loro, concludendo che non esistesse nessun assenso né sulla classificazione né sugli studi in grado di generarne uno condivisibile dalla maggior parte del mondo scientifico. Per far fronte a questa mancanza di consenso e di una teoria che spiegasse la natura della depressione non-psicotica, negli anni '80 si adottarono i criteri di Feighner che basavano la diagnosi sulla presenza o assenza di determinati sintomi (Feighner, Robins, Guze, Woodruff, Winokur, & Munoz, 1972). Nel caso della depressione dovevano essere soddisfatte tre condizioni: umore disforico (sentirsi depresso, triste o senza speranza); la presenza di 5 sintomi tra:

perdita di appetito, difficoltà del sonno, mancanza di energia, agitazione, perdita di interesse nelle attività usuali, senso di colpa, rallentamento cognitivo, pensieri suicidari ricorrenti; infine, i sintomi dovevano durare almeno 1 mese, e non dovevano essere giustificati da altre condizioni mediche o psicopatologiche. Sebbene le evidenze empiriche sulle quali si basarono questi criteri fossero molto limitate, e lo stesso gruppo di ricerca di Feighner li presentò come un primo tentativo di trovare un accordo sul tema e non una classificazione definitiva (Horwitz, Wakefield, & Lorenzo-Luaces, 2017), i criteri di Feighner divennero la sola base teorica del DSM-III (1980) ai quali vennero apportate solo poche modifiche (come la diminuzione del criterio temporale da 1 mese a 2 settimane e la modifica del numero di sintomi necessari per porre diagnosi).

In questo modo, nel DSM-III comparve per la prima volta l'etichetta "disturbo depressivo maggiore" che unificava tutte le condizioni depressive descritte nel corso del tempo, quali la depressione nevrotica e quella psicotica, ma anche quella endogena ed esogena, rendendo così la melanconia un sottotipo del DDM. È in questo manuale, inoltre, che venne introdotto il "disturbo distimico" (attuale disturbo depressivo persistente), simile alle prime formulazioni della depressione nevrotica (Horwitz, Wakefield, & Lorenzo-Luaces, 2017). La classificazione della depressione è rimasta pressoché invariata fino alla pubblicazione del DSM-5 (2013), fatto che comportò un crescente accordo all'interno della comunità scientifica e clinica, maggiore facilità nella comunicazione tra operatori di diversi settori, standardizzazione della diagnosi, nonché la possibilità di stabilire modalità affidabili di misurazione della depressione (Horwitz, Wakefield, & Lorenzo-Luaces, 2017). Tuttavia, unificare un'eterogeneità di manifestazioni sintomatologiche a una categoria diagnostica pressoché arbitraria comportò anche alcune problematiche: la mancanza di comprensione sulla natura della melanconia, sulle tipologie di depressione esistenti, sulla relazione tra depressione nevrotica e psicotica e su eziologia, prognosi e trattamento di questo disturbo (Horwitz, Wakefield, & Lorenzo-Luaces, 2017). Inoltre, nel corso degli anni è stato criticato l'intero approccio categoriale alla diagnosi adottato da DSM e dall'ICD, a causa di diversi limiti: l'eccessiva comorbidità tra i disturbi, la marcata eterogeneità dei meccanismi e della sintomatologia all'interno degli stressi, l'esclusione da diagnosi e trattamento di quella parte di pazienti la cui sofferenza non rientra nei criteri stabiliti, e la mancanza di considerazione di basi genetiche, comportamentali e neuroscientifiche dei diversi disturbi (Cuthbert & Insel, 2013). Ciò ha portato la comunità scientifica a mettere in discussione l'esistenza di tali disturbi per come sono concepiti in questi manuali, fatto che comporta una conseguente difficoltà nello stabilire trattamenti e la loro efficacia: ad esempio, ricercatori di diverse industrie farmaceutiche segnalano che gli psicofarmaci sono efficaci in media solo nella metà dei pazienti, anche a causa dell'elevata eterogeneità di sintomi e meccanismi afferenti a un'unica etichetta diagnostica (Wong, Yocca, Smith & Lee, 2010).

Per far fronte a questi limiti, nel 2009 il *National Institute of Mental Health* (NIMH) ha sviluppato il *Research Domain Criteria* (RDoC) con lo scopo di introdurre un nuovo sistema di classificazione dei disturbi mentali basato su un approccio dimensionale e integrato delle diverse componenti dei disturbi (Cuthbert & Insel, 2013). La concezione di psicopatologia che propone l'RDoC è dunque quella di una disregolazione a livello delle componenti genetiche, neurobiologiche e comportamentali del normale funzionamento del sistema nervoso (Vilar et al., 2019). Dal 2012, il modello del RDoC è rappresentato da una matrice a 6 domini di funzionamento: dominio della valenza negativa, dominio della valenza positiva, dominio cognitivo, dominio dei processi sociali, dominio di arousal o modulatorio, e dominio sensorimotorio (Cuthbert & Insel, 2013). All'interno di ognuno sono annoverati diversi costrutti, ossia le dimensioni psicologiche e biologiche, studiati lungo un *continuum* da normale a patologico e lungo l'arco della vita dell'individuo (*National Institute of Mental Health*, n.d.). Inoltre, il modello del RDoC incoraggia i ricercatori a misurare e integrare la valutazione di domini e costrutti attraverso alcune unità di analisi (geni, molecole, cellule, circuiti, fisiologia, comportamento, esperienza autoriferita) (*National Institute of Mental Health*, n.d.). Inoltre, è importante che le manifestazioni sintomatologiche vengano lette anche in virtù dei fattori ambientali, che includono l'ambiente fisico, culturale e sociale. Per comprendere come tale *framework* abbia modificato il modo di intendere la psicopatologia, è utile considerare il caso della depressione: infatti, le ricerche condotte seguendo il modello del RDoC hanno proposto l'esistenza di una tipologia di depressione definita ansiosa e una non-ansiosa, data la frequente comorbidità tra sintomatologia ansiosa e depressiva (Choi, Kim, & Jeon, 2020). La depressione ansiosa e quella non-ansiosa presentano differenti profili neurobiologici, tra i quali: maggiore disfunzione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, alterazioni nello spessore della materia grigia nelle strutture del solco e del giro, e alterazioni nei globuli bianchi che suggeriscono squilibri indiretti nel sistema immunitario (Choi, Kim, & Jeon, 2020). Inoltre, la depressione ansiosa è più frequentemente associata al genere femminile, a disoccupazione, a scarsa educazione, a una sintomatologia depressiva più severa e un rischio suicidario più elevato, nonché a un esito di trattamento più scadente (Choi, Kim, & Jeon, 2020). In aggiunta, è stato dimostrato che esiste una base genetica comune tra DDM, disturbo bipolare e schizofrenia (Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2013): questo importante risultato si ricollega a quanto detto finora sul legame tra le manifestazioni depressive e psicotiche.

### 3. *Eziologia e patofisiologia della depressione*

La depressione è un disturbo estremamente complesso nel quale si possono identificare diversi fattori causali (genetici, epigenetici, ambientali) che interagiscono tra loro nello sviluppo del disturbo (Dean

& Keshevan, 2017). Inoltre, sono stati osservati numerosi meccanismi patofisiologici ed espressioni fenotipiche che, come già accennato, spesso si sovrappongono con altre diagnosi e sintomatologie, rendendo difficile l'identificazione di un univoco substrato patofisiologico o fattore eziologico (Dean & Keshevan, 2017). Per queste ragioni, Dean e Keshevan (2017) hanno proposto una visione integrata dell'eziologia e della patofisiologia di questo disturbo seguendo il modello del RDoC. Di conseguenza, le ipotesi e teorie che verranno illustrate nei sottoparagrafi successivi non sono da intendere come esclusive dei disturbi depressivi, ma possono essere utili per comprendere la patofisiologia e l'eziologia anche di altri disturbi (per esempio, i disturbi d'ansia), e per giustificare neurobiologicamente le sovrapposizioni sintomatologiche tra questi. Dunque, per comprendere meglio questa visione integrata è necessario considerare singolarmente alcune ipotesi che si sono avvicinate nel corso del tempo, per poi collegarle successivamente.

### *1.3.1 L'ipotesi monoaminergica e il ruolo del glutammato*

Una delle ipotesi più quotate è quella della trasmissione monoaminergica, che postula che la depressione sia causata da un'alterazione nei livelli dei neurotrasmettitori delle monoamine, serotonina (5-HT), dopamina (DA) e noradrenalina (NA) (Dean & Keshevan, 2017). Nel particolare, numerosi studi hanno evidenziato un numero inferiore di metaboliti della serotonina in questi pazienti: infatti, la somministrazione degli antidepressivi triciclici (TCA), di inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) e di inibitori della serotonina e noradrenalina (SNRI) causa un aumento dei livelli della serotonina del cervello, attraverso una sotto-regolazione degli autocettori inibitori presinaptici 5-HT<sub>1A</sub>, che aumenta la probabilità di rilascio della serotonina nello spazio inter-sinaptico (Dean & Keshevan, 2017).

Inoltre, altre evidenze riguardano la deplezione del triptofano, un aminoacido necessario per la sintesi della serotonina, che può causare la manifestazione di sintomi depressivi in pazienti trattati con successo attraverso antidepressivi, ma non provocare nessun cambiamento nella sintomatologia in pazienti che non avevano ancora ricevuto un trattamento (Dean & Keshevan, 2017). È infatti consigliabile alle persone suscettibili di sviluppare un disturbo depressivo (per esempio malati di cancro, o donne nel periodo *post-partum*) di condurre una dieta ricca di triptofano (per esempio, pollo e tacchino, tonno, latticini) (Shabbir et al., 2013).

Sono stati associati allo sviluppo di depressione anche anomalie genetiche legate alla produzione e trasmissione della serotonina (Caspi, Hariri, Holmes, Uher, & Moffitt, 2010). Due polimorfismi sono stati associati a sintomi depressivi e deficit della regolazione affettiva: il G(-1019) che controlla l'espressione dell'autocettore 5-HT<sub>1A</sub>, e il 5-HTTLPR, una ripetizione degenerata del gene che codifica i trasportatori della serotonina (Caspi, Hariri, Holmes, Uher, & Moffitt, 2010).

Bisogna specificare, inoltre, che scarsi livelli di serotonina riducono la neurogenesi delle sinapsi e dei neuroni nel cervello: una denervazione dalle proiezioni serotoninergiche che partono dal rafe dorsale (sito primario della sua sintesi) e arrivano all'ippocampo è stata associata a una riduzione della formazione di cellule granulari nell'ippocampo, mentre una reinnervazione di queste proiezioni inverte questa tendenza (Brezun & Daszuta, 2000). La stimolazione dell'autocettore 5-HT<sub>1A</sub> aumenta la proliferazione delle cellule granulari nell'ippocampo (Banar, Hery, Printemps, & Daszuta, 2004), indicando che esiste una connessione tra livelli di serotonina e neuroplasticità nell'ippocampo, e che la riduzione di neuroplasticità nei pazienti con depressione potrebbe essere in parte causata o esacerbata dalla riduzione dei livelli di serotonina (Dean & Keshevan, 2017).

Per quanto riguarda le alterazioni dopaminergiche, invece, sono state osservate disregolazioni nella trasmissione dopaminergica nella via mesolimbica coinvolta nei processi di rinforzo e ricompensa, costituita dai neuroni dopaminergici che originano nell'area tegmentale ventrale e proiettano verso il *nucleus accumbens* (Dean & Keshevan, 2017). Disregolazioni in questa via neurale sono state associate ad anedonia e alla mancanza di motivazione (Dean & Keshevan, 2017). A conferma di questo dato, è stato osservato che la malattia di Parkinson, caratterizzata da un'anomalia nella via dopaminergica mesolimbica, è associata frequentemente alla sintomatologia depressiva; inoltre, un antidepressivo atipico, il bupropione, provoca un innalzamento dei livelli di dopamina comportando un effetto terapeutico sull'umore (Dean & Keshevan, 2017). Per queste ragioni, i ricercatori Watt e Panskepp (2009) hanno proposto di considerare la depressione come un disturbo del sistema mesolimbico. È stato, inoltre, rilevato che fattori di stress cronico possono modificare le vie dopaminergiche mesolimbiche, attraverso alterazioni nell'espressione del fattore neurotrofico di derivazione cerebrale (*Brain Derived Neurotrophic Factor*, BDNF) e nella neuroplasticità (Nestler & Carlezon, 2006). Il BDNF è una neurotrofina che promuove la sopravvivenza dei neuroni esistenti e aumenta la crescita e la differenziazione di nuovi neuroni e sinapsi: in breve, il BDNF è necessario per la neuroplasticità del cervello (Acheson et al., 1995). Il ruolo di questa neurotrofina nella depressione è stato evidenziato da diversi studi: infatti, sono stati riscontrati livelli sierici inferiori di BDNF nei pazienti depressi (Montelone, Serritella, Martiadis, & Maj, 2008) e un esperimento *knock-out* del BDNF nell'ippocampo ha indotto comportamenti depressivi in ratti (Taliaz, Stall, Dar, & Zangen, 2010), suggerendo che una riduzione della produzione di BDNF e della neuroplasticità possa portare allo sviluppo di tale disturbo (Dean & Keshevan, 2017). In linea con questa teoria, la somministrazione di antidepressivi è stata associata a un aumento della neurogenesi nell'ippocampo (Santarelli et al., 2003): per esempio, la fluoxetina (SSRI) aumenta l'espressione mRNA del BDNF nell'ippocampo, nell'area tegmentale ventrale e nel *nucleus accumbens* (sistema mesolimbico) (Molteni et al., 2006). Queste evidenze, secondo Castrén (2013), suggeriscono che gli antidepressivi

ripristinino la neuroplasticità cerebrale, attraverso la quale l'individuo è capace di modificare la sua rete neurale in risposta agli stimoli esterni. Di conseguenza, l'innalzamento dei livelli dei neurotrasmettitori delle monoamine è necessario ma non sufficiente per migliorare in maniera diretta l'umore: invece, l'effetto terapeutico degli antidepressivi è dato dall'aumento della plasticità nella rete nelle aree limbiche e corticali che permette all'individuo di adattarsi e cambiare (Castrén, 2013). Anche il glutammato, il più potente neurotrasmettitore eccitatorio presente nel cervello, è implicato nella regolazione dell'umore (Dean & Keshevan, 2017): per esempio, la ketamina, un antagonista dei recettori glutammatergici N-metil-D-aspartato (NMDA), è un potente antidepressivo che agisce velocemente nell'arco di alcune ore (Machado-Vieira et al., 2010). È stato ipotizzato che la ketamina riduca l'inibizione del rilascio del glutammato, aumentandone i livelli e favorendo il legame tra questo neurotrasmettitore ai recettori AMPA (Dean & Keshevan, 2017). La stimolazione dei recettori AMPA produce una cascata dei secondi messaggeri, ognuno dei quali aumenta la neuroplasticità: la ketamina, inoltre, produce un aumento del BDNF nei neuroni piramidali dell'ippocampo, che allo stesso modo producono un aumento della neuroplasticità (Iadarola et al., 2015). Queste evidenze suggeriscono che anche il glutammato abbia un ruolo nella regolazione dell'umore, probabilmente attraverso il mantenimento della neuroplasticità (Dean & Keshevan, 2017).

### 1.3.2 *La disregolazione dell'asse HPA nella risposta allo stress*

Nel paragrafo precedente non è stato approfondito il ruolo della noradrenalina, l'ultimo neurotrasmettitore della famiglia delle monoamine citato. Verrà ora descritto il suo ruolo nella patofisiologia della depressione ponendola in relazione all'azione di uno dei principali sistemi di risposta allo stress, l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (*Hypothalamic-Pituitary-Adrenal*, HPA), operata dal sistema nervoso autonomo (SNA), suddiviso in simpatico (SNS) e parasimpatico (SNP).

Come accade per la serotonina e dopamina, nei pazienti depressi sono stati riscontrati livelli inferiori di NA, e la mirtazepina (antidepressivo SNRI) è risultata efficace nel ridurre i sintomi associati a tale disturbo (Leonard, 2001). È stato ipotizzato che fattori di stress cronico possano alterare il sistema noradrenergico, legato a sua volta ai sistemi neuroendocrini e immunitari: nello specifico, è stato osservato che lo stress cronico provoca un aumento della tirosina idrossilasi nel *locus coeruleus*, enzima coinvolto nella sintesi della noradrenalina (Dean & Keshevan, 2017). Inoltre, lo stress ripetuto può provocare un aumento di NA attraverso l'attivazione dell'asse HPA che, come accennato sopra, modula le risposte dell'organismo agli stimoli esterni, specie quelle di attacco o fuga (Hamilton-West, 2011). L'attivazione dell'asse HPA viene scatenata dalla percezione di uno stimolo potenzialmente minaccioso, che attiva il *locus coeruleus* che produce NA: questo aumento nel sistema nervoso della NA provoca l'attivazione dell'ippocampo, che a sua volta rilascia l'ormone della corticotropina

(*Corticotropin-Releasing Hormone*, CRH) dal suo nucleo paraventricolare (Hamilton-West, 2011). Il rilascio di CRH provoca l'attivazione della ghiandola dell'ipofisi anteriore che risponde immettendo nel flusso sanguigno l'ormone adrenocorticotropo (*Adenocorticotropin Hormone*, ACTH) (Hamilton-West, 2011). L'ACTH viaggia nel circolo sanguigno fino alle ghiandole surrenali e alla corteccia surrenale poste al di sopra del rene, che quando vengono stimulate secernono corticosteroidi, ulteriore NA e ormoni steroidei come il cortisolo (Hamilton-West, 2011). Maggiori livelli di NA e di cortisolo producono, nel breve termine, modificazioni fisiologiche adattive per la sopravvivenza: per esempio, il cortisolo sostiene la risposta allo stress producendo un effetto anti-infiammatorio sull'organismo e mantenendo costanti i livelli di glucosio nel sangue e di pressione sanguigna, mentre la NA è responsabile dell'attivazione nervosa simpatica che favorisce la risposta di attacco o fuga attraverso un aumento della frequenza cardiaca e respiratoria, un aumento del flusso sanguigno nei muscoli periferici per facilitare l'azione, o una riduzione la coagulazione del sangue per prevenire il sanguinamento eccessivo provocato da una eventuale ferita (Hamilton-West, 2011). L'attivazione di questo asse è dunque adattiva in risposta a specifici stimoli esterni di breve durata, ma al termine dell'evento stressante essa deve cessare: l'ippocampo è la struttura cerebrale deputata alla soppressione dell'attivazione dell'asse HPA partecipando al circuito di *feedback* inibendo il rilascio di CRH (Bear, Connors, & Paradiso, 2016). Questo è possibile poiché l'ippocampo è ricco di recettori per i glucocorticoidi, e quando il livello di cortisolo nel sangue diviene troppo elevato, tale struttura blocca il rilascio ormonale (Bear, Connors, & Paradiso, 2016). Tuttavia, quando si è esposti a lunghi periodi di stress cronico, si verifica l'attivazione costante di questo asse e la produzione continua di cortisolo, che a lungo andare danneggia l'organismo: in primo luogo comporta la degenerazione dei neuroni ippocampali, che instaura un circolo vizioso nel quale la risposta allo stress è sempre più pronunciata, con una maggiore produzione di cortisolo e danno ippocampale (Bear, Connors, & Paradiso, 2016). Inoltre, come verrà approfondito nelle prossime pagine, altri danni e malattie associati a un'eccessiva quantità di cortisolo nell'organismo sono: effetti immunosoppressivi (Coutinho & Chapman, 2011), effetti obesogeni e iperglicemizzanti (Avgerinos, Spyrou, Mantzoros, & Dalamaga, 2019), aumentato rischio legato allo sviluppo di cancro all'endometrio (Larsson, Lee, Kar, Burgess, & Allara, 2021) e di allergie in associazione con alterazioni del ciclo sonno-veglia (Ball, 2006).

A questo punto si può comprendere in che modo il funzionamento dell'asse HPA è associato alla patofisiologia della depressione: eventi di vita stressanti possono far precipitare l'individuo vulnerabile e predisposto in un episodio depressivo (Kendler, Karkowski, & Prescott, 1999), a causa delle anomalie nel funzionamento di questo asse, frequentemente riscontrate in questi pazienti. Per esempio, Pruessner, Hellhammer, Pruessner, e Lupien (2003) hanno rilevato evidenze in linea con

quelle elencate, ma hanno sottolineato che una quantità eccessiva costante di cortisolo è associata anche ad un ingrandimento delle ghiandole surrenali, ipercolesterolemia e un livello di cortisolo più elevato al risveglio in partecipanti non clinici con depressione lieve. Inoltre, una recente meta-analisi ha rilevato elevati livelli di cortisolo al mattino e durante la notte in adolescenti e giovani adulti con sintomi depressivi, suggerendo che questo dato potrebbe essere considerato come un fattore di rischio (Zajkowska et al., 2022). Ciò è congruente con le difficoltà del sonno tipiche della sintomatologia depressiva e supporta l'idea che vi sia una iperattività di base dell'asse HPA riscontrabile fin dall'adolescenza (Zajkowska et al., 2022).

Dunque, è stato ipotizzato che la disregolazione nell'attivazione dell'asse HPA e l'esposizione a eventi di vita stressanti possano predisporre i singoli individui allo sviluppo dei disturbi affettivi quali ansia e depressione: tali proposte teoriche sono ascrivibili al modello diatesi-stress (Dean & Keshevan, 2017). Questo modello suggerisce un legame tra basi neurobiologiche, *stressor* cronici psicologici e la manifestazione dei disturbi affettivi: nello specifico, l'iperattivazione dell'asse HPA può essere causata da fattori genetici, dai livelli di monoamine e dalle esperienze della prima infanzia (Bear, Connors, & Paradiso, 2016). Per esempio, la quantità di recettori per i glucocorticoidi presenti nell'ippocampo è determinata dall'espressione genetica, ma uno studio sui ratti ha messo in luce che essa viene regolata anche dalla quantità di cure materne esperite da cuccioli: maggiori cure materne sono state associate a maggiori quantità di recettori per i glucocorticoidi nell'ippocampo, meno CRH nell'ipotalamo e una riduzione dei comportamenti ansiosi una volta cresciuti, in confronto ai ratti deprivati di cure (Bear, Connors, & Paradiso, 2016). Questo risultato può essere stato mediato dalla stimolazione tattile garantita ai cuccioli che ricevevano maggiori cure, poiché tale stimolazione attiva gli input serotoninergici ascendenti all'ippocampo che innesca un aumento duraturo dell'espressione del gene dei recettori per i glucocorticoidi, rendendo le risposte dell'animale allo stress più flessibili e adattive fisiologicamente (Bear, Connors, & Paradiso, 2016). A questo proposito, la perdita o la separazione materna in animali non umani è stata associata a un aumento di produzione di cortisolo anche in altri studi (Laudenslager, 1988; McCleery, Bhagwagar, Smith, Goodwin, & Cowen, 2000), mentre Yehuda (2001) rileva che le esperienze traumatiche sono invece associate a una diminuzione dello stesso ormone.

Oltre a un'iperattività basale che sembra accumunare i pazienti depressi, è stato dimostrato che anche le alterazioni monoaminergiche influenzano l'attivazione dell'asse HPA. Questo è dovuto al fatto che le monoamine sono interrelate tra loro e influenzano reciprocamente la loro concentrazione nello spazio inter-sinaptico: per esempio, la NA ha un effetto inibitorio sul rilascio di NA dal *locus coeruleus*, e la NA ha a sua volta un effetto eccitatorio e inibitorio sul rilascio della dopamina nell'area



tegmentale ventrale (sistema mesolimbico), ed entrambe aumentano il rilascio di serotonina dal nucleo dorsale del rafe (El Mansari, Guiard, Chernoloz, Ghanbari, Katz, & Blier, 2010).

### 1.3.3 *Stress e risposta immunitaria*

Finora l'iperattività dell'asse HPA è stata concepita genericamente come un fattore biologico pre-esistente che predisponga l'individuo allo sviluppo dei disturbi psichiatrici come ansia e depressione, ma è da intendersi anche come elemento che alimenta un circolo di mantenimento del disturbo: sintetizzando quanto scritto sopra, un'esposizione prolungata a uno *stressor* mantiene attivato l'asse HPA che, producendo corticosteroidi, va a danneggiare l'ippocampo che dovrebbe interrompere l'attivazione dell'asse, instaurando così un circolo vizioso nel quale l'organismo perde la propria omeostasi. Se l'omeostasi è la capacità di un organismo di rimanere stabile nonostante un cambiamento, per omeostasi si intende una proprietà flessibile dell'organismo che gli consente di arrivare a una nuova condizione mantenendo la stabilità durante il cambiamento (McEwen, 1998). L'omeostasi è funzionale al nostro organismo per regolare processi fisiologici come la temperatura o il livello di cortisolo al mattino, mentre i meccanismi omeostatici rispondono a fattori di pericolo esterni o all'esposizione a patogeni (McEwen, 1998). Questi meccanismi sono adattivi per l'organismo se lo stress non è eccessivamente prolungato nel tempo, ma possono produrre effetti dannosi sugli organi e sul funzionamento immunitario e ormonale se sono attivati ripetutamente, cronicamente e in modo inefficace (McEwen, 1998). In questo caso, si parla di carico omeostatico, associato all'insorgenza di disturbi psichiatrici, allergie, cancro, iperglicemia e alle altre patologie esposte precedentemente (McEwen, 1998). Sottolineare lo stretto legame tra i diversi meccanismi patofisiologici quali esposizione e reazione agli *stressor* ambientali, deficit nei livelli di monoamine, iperattività dell'asse HPA e neuroplasticità non serve solo per rendere conto della complessità dello sviluppo e funzionamento dei disturbi psichiatrici, ma anche per comprendere il loro legame con i marcatori infiammatori e della risposta immunitaria associati. Infatti, l'esposizione a stress cronico può elicitarne sia un'eccessiva attivazione immunitaria (per esempio, le già citate allergie) o di attivazione deficitaria (per esempio, il cancro all'endometrio) (Segerstrom & Miller, 2004).

Il sistema immunitario del nostro organismo è composto dagli organi linfatici, ossia midollo osseo, il timo, la milza e i linfonodi (Evans, Hucklebridge, & Clow, 2000). L'attività di tale sistema può essere divisa in immunità innata, definita anche naturale, e immunità adattiva, definita anche acquisita o specifica: l'immunità innata è caratterizzata dall'azione di cellule che possono attaccare un numero imprecisato di patogeni in un breve lasso di tempo, mentre l'immunità adattiva è caratterizzata da un'azione più selettiva e lenta contro gli antigeni (Evans, Hucklebridge, & Clow, 2000). Le due immunità si differenziano anche per le cellule coinvolte nell'azione immunitaria: i granulociti, come

i neutrofili e i macrofagi, sono le cellule coinvolte nell'immunità naturale e hanno il compito di attivare la risposta infiammatoria. Essi si aggregano nel sito dell'infezione o del danno e rilasciano sostanze tossiche (i radicali dell'ossigeno) e secernono le citochine, proteine con l'obiettivo di promuovere la guarigione, causare febbre e infiammazione (Evans, Hucklebridge, & Clow, 2000). Le citochine pro-infiammatorie includono l'interleuchina(IL)-1, IL-6, interferone, monochine e il fattore di necrosi tumorale alpha (TNF $\alpha$ ) (Evans, Hucklebridge, & Clow, 2000). Altri granulociti sono i mastociti e gli eosinofili, coinvolti nelle risposte allergiche e nella difesa contro i parassiti (Evans, Hucklebridge, & Clow, 2000). Anche le cellule *killer* naturali sono coinvolte nella risposta immunitaria naturale, intervenendo nelle prime fasi dell'infezione virale prima che sia necessaria l'azione dell'immunità acquisita (Evans, Hucklebridge, & Clow, 2000). Invece, l'azione immunitaria acquisita è garantita dai linfociti, suddivisi in cellule B e cellule T (cellule T-*helper* e T-*killer*) (Evans, Hucklebridge, & Clow, 2000). Entrambe presentano sulla loro superficie cellulare un recettore per l'antigene (molecole o cellule capaci di generare una risposta immunitaria): le cellule B presentano un anticorpo che, interagendo con l'antigene, le trasforma in cellule B di memoria o plasmacellule capaci di secernere anticorpi (5 tipologie: immunoglobulina (Ig) A, IgE, IgM, IgG, IgD); invece, le cellule T presentano un sistema recettoriale chiamato epitopo che, in interazione con l'antigene, produrrà differenti reazioni a seconda della tipologia di cellula T (Evans, Hucklebridge, & Clow, 2000). Le T-*helper* secernono citochine (IL-2, IL-4, IL-10 e interferone gamma, INF $\gamma$ ) come messaggeri per segnalare il danno ad altre cellule (come le cellule *killer* naturali), mentre le T-*killer* eliminano direttamente la cellula target infetta o cancerogena (Segerstrom & Miller, 2004; Evans, Hucklebridge, & Clow, 2000). Lo stress può interferire con il funzionamento di questo sistema attraverso diversi meccanismi: in primo luogo le fibre del sistema nervoso simpatico che discendono dal cervello verso i tessuti linfatici primari (midollo osseo e timo) e secondari (milza e linfonodi), rilasciando diverse sostanze in grado di influenzare la risposta immunitaria; in secondo luogo, i linfociti possiedono recettori adrenergici e livelli più elevati di NA possono alterare la responsività allo stress di queste cellule (Segerstrom & Miller, 2004). Ancora, Ader, Felten & Cohen (2001) sottolineano il fatto che sostanze come il cortisolo e la NA prodotte dall'attivazione dell'asse HPA si legano a uno specifico recettore sui globuli bianchi che ha il compito di regolare la loro distribuzione e funzione. Oltretutto, Kiecolt-Glaser e Glaser (1988) hanno sottolineato che, nel tentativo di gestire lo stress, le persone spesso tendono a mettere in atto comportamenti come l'abuso di alcol che possono alterare il sistema immunitario o i ritmi sonno-veglia.

Nel corso degli anni sono state, inoltre, rilevate specifiche alterazioni associate a condizioni depressive, soprattutto un generale aumento dei livelli dei marcatori infiammatori tra i quali le interleuchine (citochine) IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, il TNF $\alpha$ , la proteina reattiva C (CRP) e la prostaglandina

PGE2 (Felger & Lotrich, 2013). Gli stessi autori suggeriscono che livelli persistentemente elevati di citochine possono alterare anche le vie monoaminergiche, glutamatergiche e provocare una diminuzione dei livelli di BDNF. Le citochine, dunque, potrebbero essere uno dei mediatori tra fattori ambientali (come traumi infantili, stress, scarsa qualità del sonno) e genetici (come i polimorfismi), che contribuiscono allo sviluppo di depressione e altre malattie. Anche Steptoe, Hamer e Chida (2007) hanno riscontrato che fattori di stress psicologico comportassero un aumento di IL-1 $\beta$ , IL-6, il TNF $\alpha$ , e che dunque esistesse un'associazione positiva tra sintomi depressivi e infiammazione per la quale l'infiammazione aumenta il rischio di depressione e stress psicologico, che a sua volta è pro-infiammatorio. La relazione tra infiammazione e depressione è inoltre bidirezionale: pazienti depressi soffrono con più probabilità anche di malattie autoimmuni, e si registrano tassi più elevati di malattie in tali pazienti (Pasco et al., 2010). Altre malattie croniche spesso associate con la depressione sono quelle metaboliche, come l'insulino resistenza, diabete, l'obesità ma anche malattie vascolari come ipertensione, ed è da specificare che le sindromi metaboliche portano all'arteriosclerosi (Dean & Keshevan, 2017). L'infiammazione, infatti, può predisporre a malattie cardiovascolari, associate anch'esse frequentemente ai disturbi depressivi, specie se insorti in età avanzata.

Inoltre, un altro importante aspetto da considerare in questo contesto è il “comportamento da malato” (*sickness behavior*), ossia una risposta adattiva alle infezioni tipica dei mammiferi caratterizzata da una riduzione dell'attivazione comportamentale, delle interazioni sociali, delle attività sessuali e un aumento della responsività al dolore e del sonno (Segerstrom & Miller, 2004). Questo comportamento è stato spesso associato a deflessione dell'umore, anoressia, anedonia, fatica e focus interno (Segerstrom & Miller, 2004; Dean & Keshevan, 2017). Il comportamento da malato è una risposta adattiva per uno stato acuto di malattia, nel quale si richiede all'organismo di focalizzarsi sulla guarigione e sospendere attività momentaneamente superflue come l'esplorazione dell'ambiente, mentre in stati cronici di malattia questa risposta prolungata nel tempo non conduce più l'organismo a una gestione dello stress adattivo (Rosenblat, Cha, Mansur, & McIntyre, 2014). È quando l'infiammazione o lo stress divengono cronici che l'azione del sistema immunitario si altera, portando l'organismo a una globale immunosoppressione, aumentando il rischio di contrarre e sviluppare malattie organiche e psichiatriche (Segerstrom & Miller, 2004). Infatti, la secrezione prolungata di cortisolo prodotta da in risposta a uno *stressor* cronico comporta una contro-risposta regolatoria dei globuli bianchi, che riducono l'attivazione dei loro recettori per il cortisolo (Miller, Cohen, & Ritchey, 2002). Questa riduzione, tuttavia, riduce la capacità delle cellule di rispondere ai segnali anti-infiammatori e permette ai processi infiammatori mediati dalle citochine di svilupparsi (Miller, Cohen, & Ritchey, 2002).

Concludendo, è importante sottolineare che le citochine sembrano ridurre i livelli di monoamine nei pazienti depressi, attraverso la deplezione del triptofano: le citochine come INF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ , IL-1, e TNF- $\alpha$  aumentano l'azione dell'enzima che metabolizza il triptofano, di fatto diminuendo la sintesi di serotonina (Weiss et al., 1999). Questo è possibile poiché il triptofano è utilizzato da alcuni batteri per sopravvivere, dunque la risposta immunitaria aumenta il metabolismo del triptofano per controllare l'infezione (Carlin, Ozaki, Byrne, Brown, & Borden, 1989). Di conseguenza, questo potrebbe essere un meccanismo che descrive, almeno parzialmente, il collegamento tra comportamento da malato, depressione e infiammazione. Considerando che lo stress contribuisce allo sviluppo di molte malattie infiammatorie e aumenta il rischio di mortalità e comorbidità (Ershler & Keller, 2000), l'espressione delle citochine potrebbe rappresentare un promettente marcatore per comprendere il legame tra stress, disturbi e risposte immunitarie (Segerstrom & Miller, 2004).

#### 1.3.4 Il modello dei neurocircuiti della depressione

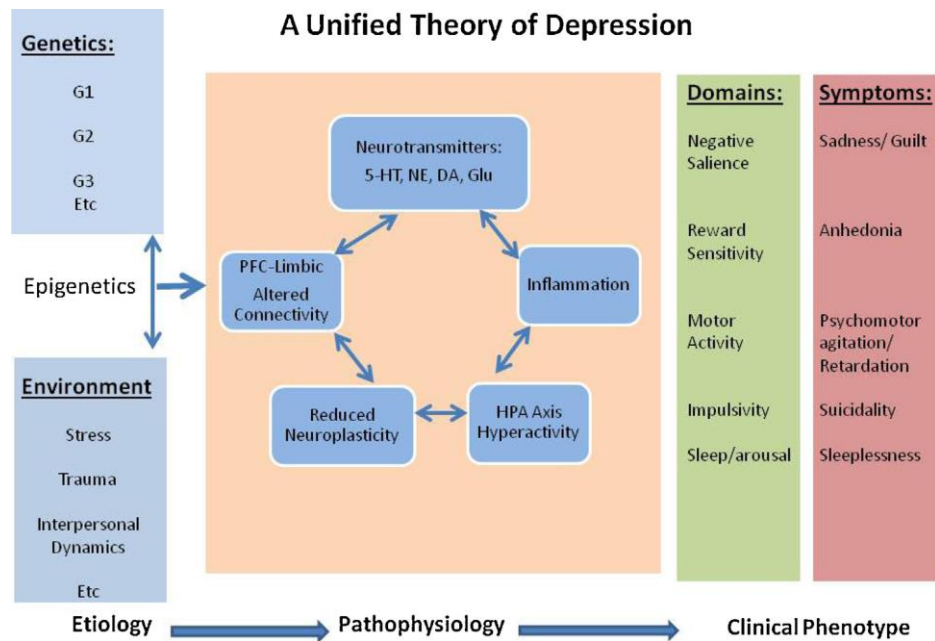
Oltre i meccanismi biologici sopracitati, è stata evidenziata anche un'alterata connettività funzionale nei circuiti cerebrali atti alla regolazione affettiva in pazienti depressi (Mayberg, 2003). Secondo il modello dei neurocircuiti della regolazione affettiva, le aree limbiche (amigdala, *nucleus accumbens*, ippocampo, gangli alla base) mediano le emozioni non ancora elaborate, mentre le aree corticali della corteccia prefrontale (CPF dorsolaterale, subgenuale, mediale, e corteccia cingolata) mediano il processamento cognitivo delle emozioni e l'inibizione *top-down* dei centri limbici (Mayberg, 2003). Di conseguenza, la regolazione affettiva dipenderà dall'integrità neurobiologica di tale via neurale e, dunque, si ipotizza che nella depressione vi sia un'alterazione connettiva in alcune aree o nel circuito intero. Per esempio, una disfunzione a livello dell'ippocampo può comportare i deficit mnestici, uno a livello dell'amigdala può comportare alterazioni nell'elaborazione affettiva, e a una nella CPF mediale potrebbe conseguire una scarsa integrazione tra stimoli e informazioni emotive (Mayberg, 2003). Secondo Mayberg (2003), la depressione potrebbe essere causata da fenomeni *bottom-up*, nei quali l'iperattività del tronco encefalico e dei centri limbici sovraccarica le capacità della corteccia, oppure da fenomeni *top-down*, nei quali l'ipoattività o l'ipoconnessione della corteccia impedisce la necessaria inibizione dell'attività limbica. Questo comporta, dunque, una scarsa regolazione delle emozioni, che si riflette nei sintomi depressivi quali apatia, ritardo psicomotorio, riduzione delle funzioni esecutive, ma anche agitazione psicomotoria e ruminazione (Mayberg, 2003). Data la stretta relazione tra regolazione affettiva e capacità cognitive, tale modello verrà ripreso e ampliato nel prossimo paragrafo.

### *1.3.5 La teoria unificata del disturbo depressivo*

Secondo la teoria unificata del disturbo depressivo proposta da Dean e Keshevan (2017), sintetizzata ulteriormente nella Figura 1, tutti i meccanismi patofisiologici descritti del disturbo depressivo sono interrelati e interconnessi. Il modello parte da una vulnerabilità dell'individuo costituita da fattori genetici, come quelli che implicano un'alterazione nella produzione di monoamine, ma anche epigenetici, come gli eventi di vita stressanti (Dean & Keshevan, 2017). Infatti, lo stress psicologico comporta un'iperattivazione l'asse HPA, aumenta l'attivazione del SNS, e attiva un'azione infiammatoria, che a sua volta contribuisce a danneggiare la materia bianca del cervello e ridurre la neurogenesi di sinapsi e neuroni e la neuroplasticità. Anche l'infiammazione comporta un'iperattivazione dell'asse HPA, che a sua volta crea un circolo vizioso permettendo ai processi infiammatori di svilupparsi (Dean & Keshevan, 2017). Inoltre, infiammazione, riduzione della neurogenesi e deplezione delle monoamine sono fattori a loro volta connessi: infatti, le alterazioni delle vie monoaminergiche, glutamatergiche e del BDNF possono ridurre direttamente la neuroplasticità della materia bianca, danneggiando così anche il funzionamento dei neurocircuiti del sistema di regolazione affettiva responsabile di espressioni sintomatiche come l'ideazione depressiva, sintomi motori e neurovegetativi (Dean & Keshevan, 2017). Tali meccanismi patofisiologici sono, inoltre, influenzati dalla struttura psicologica degli individui: per esempio, un paziente con una relazione dell'oggetto disturbata o con forti conflitti intrapsichici potrebbe esperire stimoli neutrali come stressanti e dolorosi (Dean & Keshevan, 2017). È importante considerare la struttura psicologica degli individui poiché determina come le emozioni e gli stimoli vengono interpretati e processati: per esempio, le emozioni negative potrebbero essere intollerabili in coloro che manifestano bassa tolleranza allo stress dovuto a distorsioni cognitive o a un'alterata forza dell'Io (Dean & Keshevan, 2017). Come descritto nel modello dei neurocircuiti, le informazioni emotivo-affettive vengono inviate ai centri cognitivi della CPF, dove vengono interpretate e processate a secondo la struttura psicologica dell'individuo (Dean & Keshevan, 2017).

Quest'ultimo sottoparagrafo ha lo scopo di sottolineare come tutte le teorie proposte sono solo differenti nodi di una matrice interattiva, nonostante il fatto che la presente teoria unificata della depressione non sia formalmente comprovata (Dean & Keshevan, 2017). Come sottolineano gli stessi autori, l'ipotesi che i meccanismi patofisiologici della depressione siano rappresentabili in una matrice è uno dei possibili modi di concettualizzare il disturbo: uno alternativo, per esempio, potrebbe essere considerare l'esistenza di numerose sotto-sindromi depressive, similmente a quanto accadeva prima della pubblicazione del DSM-III (Dean & Keshevan, 2017). In conclusione, tale visione unificata è utile per comprendere come fattori eziologici di natura genetica ed epigenetica possano interagire per alterare uno o più meccanismi fisiologici, a loro volta reciprocamente interattivi, che

potrebbero giustificare l'espressione sintomatologica descritta sulla base di uno o più domini del modello del RDoC (vedi Figura 1).



**Figura 1.** Rappresentazione grafica della teoria unificata della depressione (Dean & Keshevan, 2017).

#### 4. *La disfunzione cognitiva nella depressione*

Come specificato nelle pagine precedenti, uno dei sintomi associati alla depressione è la “ridotta capacità di pensare e restare concentrati, oppure patologica indecisione”: questo criterio fa riferimento alle capacità cognitive dell’individuo, spesso alterate o compromesse durante la fase acuta del disturbo. La disfunzione cognitiva si concretizza in difficoltà quali: problemi di concentrazione e di memoria, inabilità a bloccare i pensieri automatici negativi, attitudini disfunzionali, schemi cognitivi maladattivi e altre (Marazziti, Consoli, Picchetti, Carlini, & Faravelli, 2010). Tuttavia, è stato osservato che la disfunzione cognitiva non è presente unicamente nella fase acuta del disturbo ma permane anche dopo la fine dell’episodio come sintomo residuale (Czerwińska & Pawłowski, 2020). Per sintomi residuali si intende la persistenza per alcuni mesi dei sintomi sofferti durante il disturbo (in questo caso, l’episodio depressivo), nonostante la remissione da esso; i sintomi residuali non sono spiegabili dall’organizzazione di personalità preesistente il disturbo o da effetti collaterali dei trattamenti farmacologici seguiti (Iglesias-Garcia, & Villa, 2009). Nell’ambito della depressione, si possono distinguere 3 tipologie di sintomi residuali: sintomi di bassa intensità caratteristici dei criteri diagnostici, sintomi di dolore somatico, e la disfunzione cognitiva (Czerwińska & Pawłowski, 2020). La disfunzione cognitiva, insieme ai crolli di energia e ai disturbi del sonno, è presente per l’85-94% della durata totale dell’episodio, ma anche per il 39-44% nella fase remissiva (Conradi, Ormel, & de Jonge, 2011). Inoltre, alcune ricerche hanno definito che le distorsioni cognitive associate alla

depressione, specie i deficit in memoria e nell'apprendimento verbale, potrebbero essere identificate già nelle fasi eutimiche del disturbo in pazienti giovani adulti (Airaksinen, Larsson, Lundberg, & Forsell, 2004; Biringier et al., 2005; Castaneda et al., 2008), indipendentemente dalla severità clinica del disturbo (Marazziti, Consoli, Picchetti, Carlini, & Faravelli, 2010; Lee, Hermens, Porter, & Redoblado-Hodge, 2012). La disfunzione cognitiva riveste un ruolo chiave anche nel ricovero funzionale delle abilità post episodi depressivi unipolari e bipolari (Martinez-Aran et al., 2007): lo studio di Jaeger, Berns, Uzelac e Davis-Conway (2006) ha valutato le funzioni neurocognitive in pazienti depressi durante la fase di ricovero e dopo un *follow-up* di 6 mesi ottenendo che esse erano fortemente e significativamente associate al funzionamento dei pazienti. Inoltre, i deficit neurocognitivi possono prevedere il funzionamento a lungo termine: una ricerca ha trovato che la valutazione delle funzioni cognitive al momento del ricovero in ospedale attraverso il *Wisconsin Card Sorting Test* prediceva l'esito dell'intervento dopo 3 mesi in giovani pazienti depressi, e che funzioni cognitive ed esito erano entrambi associati alla severità dei sintomi e al funzionamento sociale e lavorativo (Withall, Harris, & Cumming, 2009). Alcuni studi hanno inoltre dimostrato che ogni episodio depressivo diminuisce le funzioni cognitive, e dunque che il livello e la qualità di esse è correlato al numero dei precedenti episodi (Kessing, 1998; Sweeney, Kmiec, & Kupfer, 2000).

Per lungo tempo, lo studio del funzionamento dei disturbi depressivi si è focalizzato sui sintomi affettivi influenzando la ricerca di trattamenti psicologici e farmacologici, e mettendo in secondo piano l'impatto dei sintomi cognitivi (Gonda, Pompili, Serafini, Carvalho, Rihmer & Dome, 2015; Czerwińska & Pawłowski, 2020). Odiernamente, questa prospettiva è mutata a fronte delle numerose evidenze che sottolineano come la disfunzione cognitiva sia un sintomo predominante nella fase acuta che impatta sul funzionamento del paziente, ma anche come possa essere rintracciata nelle fasi prodromiche del disturbo e si stabilisca talvolta come sintomo residuale. Di conseguenza, la valutazione delle funzioni cognitive nell'ambito clinico e della ricerca è fondamentale per approfondire la natura della depressione. Nei successivi sottoparagrafi verranno approfondite le disfunzioni cognitive tipiche di tale disturbo e le basi neuropsicologiche che le sostengono.

#### *1.4.1 Le funzioni cognitive “calde” e “fredde”: distorsioni e deficit cognitivi*

Il gruppo di ricerca formato da Gonda, Pompili, Serafini, Carvalho, Rihmer e Dome (2015) ha proposto la suddivisione delle funzioni cognitive (FC) in “calde” e “fredde”, a seconda della loro dipendenza o indipendenza dalle emozioni: le FC calde sono legate alle emozioni e possono essere individuate attraverso le interviste con i pazienti, mentre le FC fredde sono indipendenti da esse e possono essere misurate attraverso i test neurocognitivi e neurofisiologici. In definitiva, un disturbo

nelle FC “calde” porta a distorsioni cognitive, mentre uno nelle FC “fredde” porta a deficit cognitivi (Czerwińska & Pawłowski, 2020).

Le distorsioni cognitive consistono in una elaborazione fallace delle informazioni, che intensifica e mantiene i sintomi depressivi (Hammer-Helmich et al., 2018) attraverso la formazione di una visione distorta negativa del Sé, del mondo e degli altri (Gotlib & Joormann, 2010). Alcuni esempi di distorsioni cognitive sono i *bias*, o fallacie di ragionamento, dovuti per esempio a schemi cognitivi negativi che influenzerebbero la percezione del Sé, l’attenzione, la memoria e l’interpretazione delle informazioni (LeMoult, & Gotlib, 2019). I *bias* più frequentemente associati ai disturbi affettivi sono: pensieri dicotomici, anche definiti “tutto o nulla”, iper-generalizzazione sulla base di un’unica esperienza (ad esempio un fallimento), eccessiva attenzione su elementi negativi di una situazione, che vengono catastrofizzati, e mancanza di adeguata considerazione di quelli positivi (ad esempio i successi), che quindi vengono minimizzati (Burns, 1999). Questa tendenza può comportare anche la generazione di aspettative negative in assenza di evidenze coerenti con esse, saltando dunque a conclusioni affrettate (Burns, 1999), e a una tendenza a considerare situazioni ambigue o neutrali come negative o pericolose per il Sé (LeMoult, & Gotlib, 2019). Un’altra tendenza legata a questo tipo di percezione ed elaborazione delle informazioni è il *bias* del ragionamento emotivo, definito come la tendenza a prendere decisioni basate sulle emozioni: attraverso questo *bias*, l’individuo arriva a conclusioni basate sulle emozioni che sperimenta in una situazione, senza osservare in maniera oggettiva e razionale la realtà (Burns, 1999).

I *bias* sono comunemente riscontrati negli individui che soffrono di disturbi affettivi, e possono essere suddivisi in *bias* autoriferiti, *bias* di interpretazione delle informazioni, *bias* attentivi e *bias* di memoria. I *bias* autoriferiti consistono in un etichettamento negativo del Sé, per esempio identificandosi con i propri errori o fallimenti, o la personalizzazione e conseguente colpevolizzazione in situazioni fuori dal controllo dell’individuo (Burns, 1999). I *bias* autoriferiti negativi sono spesso misurati attraverso un compito di codifica autoreferenziale, nel quale si richiede ai partecipanti di giudicare se alcuni aggettivi li descrivono o meno (Auerbach, Stanton, Proudfit, & Pizzagalli, 2015). Questo paradigma si ritiene misuri gli schemi cognitivi riguardanti il Sé, che nei partecipanti depressi sono maggiormente negativi quando comparati ai partecipanti di controllo: infatti, i partecipanti con sintomi depressivi attribuiscono aggettivi negativi in misura maggiore rispetto a quanto fanno i partecipanti di controllo (Auerbach, Stanton, Proudfit, & Pizzagalli, 2015). Inoltre, l’elaborazione negativa dei *bias* autoriferiti, misurata dopo aver sottoposto il campione a un’induzione dell’umore negativo, sembra predire l’insorgenza di episodi depressivi o ricadute (LeMoult, Kircanski, Prasad, & Gotlib, 2017). Tuttavia, le evidenze che mettono in relazione i *bias* e i partecipanti con sintomi depressivi sono discordanti e ambigue: in generale, i risultati più



consistenti riguardano i *bias* autoriferiti negativi riscontrati in individui a rischio depressione o con formale diagnosi (Hayden, Olino, Mackrell, Jordan, Desjardins, & Katsiroumbas, 2013; Kircanski, Mazur, & Gotlib, 2013; Auerbach, Stanton, Proudfit, & Pizzagalli, 2015). Sintetizzando le evidenze ottenute dalle ricerche sui *bias* di interpretazione si può affermare che, nonostante i risultati siano misti, il dato più consistente riguarda la presenza di un *bias* di interpretazione negativa negli individui con sintomi depressivi (Mogg, Bradbury, & Bradley, 2006), specialmente in compiti di reazione non basata sul tempo (come *eye-blink test*; Lawson, MacLeod, & Hammond, 2002), e la mancanza di un *bias* di interpretazione positiva rispetto ai partecipanti di controllo (McKendree-Smith & Scogin, 2000).

Le ricerche basate sui *bias* attentivi, ossia la tendenza a porre selettivamente l'attenzione su informazioni a valenza negativa (Dehn & Beblo, 2019), hanno portato a risultati dibattuti considerevolmente (LeMoult, & Gotlib, 2019). I *bias* attentivi sono stati studiati attraverso il test di *Stroop* emotivo, nel quale si chiede ai partecipanti di nominare il colore di alcune parole con valenza emotiva positiva o negativa, ipotizzando una latenza di risposta più lunga in pazienti depressi o a rischio nella condizione con parole a valenza negativa (LeMoult, & Gotlib, 2019). Un altro compito utilizzato spesso a questo scopo è il *dot-probe*, nel quale il partecipante deve indicare più velocemente possibile la posizione di comparsa di un punto presentato dopo uno stimolo neutro o emotivo a valenza positiva o negativa (spesso parole o visi): in questo genere di ricerche si ipotizza che pazienti depressi otterranno tempi di risposta più veloci quando la posizione del punto è coerente con quella dello stimolo a valenza negativa, poiché allocano maggiormente attenzione sugli stimoli emotivamente negativi (LeMoult, & Gotlib, 2019). Tuttavia, entrambi i paradigmi sperimentali hanno ottenuto risultati contrastanti e sono stati oggetto di ambiguità metodologiche: se da una parte, una metanalisi sull'utilizzo del test di *Stroop* emotivo in relazione ai *bias* attentivi in pazienti depressi ha concluso che vi sono solo differenze lievemente significative tra le prestazioni dei pazienti e dei partecipanti di controllo in questo compito (Peckham, McHugh, & Otto, 2010), invece dall'altra il *dot-probe* è stato considerato scarso dal punto di vista delle proprietà psicometriche (Schmukle, 2005). Infatti, le ricerche che hanno utilizzato il compito del *dot-probe* hanno ottenuto risultati differenti in variazione alla durata di presentazione dello stimolo (disconferma dell'ipotesi a fronte di un minore tempo di presentazione) (Mogg, Bradley, & Williams, 1995), ma anche all'uso di parole o visi (evidenze più consistenti quando si utilizzano i visi) (Armstrong & Olatunji, 2012). Questo insieme di risultati ha fatto ipotizzare che gli individui depressi non sono caratterizzati da un orientamento iniziale dell'attenzione verso stimoli a valenza negativa, più tipico degli individui ansiosi, quanto piuttosto da una difficoltà nello staccare l'attenzione dagli stessi (Mathews & MacLeod, 2005). Ciò è stato confermato anche da studi operati con il tracciamento oculare e la

misurazione dei tempi di fissazione (Caseras, Garner, Bradley, & Mogg, 2007), attraverso i quali è stato dimostrato che i pazienti depressi osservano per meno tempo anche gli stimoli a valenza positiva (Kellough, Beevers, Ellis, & Wells, 2008). Nonostante i risultati siano misti, è importante sottolineare che questa difficoltà a sganciare l'attenzione dagli stimoli negativi è stata associata a livelli più elevati di ruminazione, a livelli inferiori di rivalutazione (*reappraisal*) del significato di una situazione (LeMoult, & Gotlib, 2019) e di distrazione, entrambe strategie adattive di regolazione emotiva (Joormann, 2010; Koster, De Lissnyder, Derakshan, & De Raedt, 2011).

I *bias* di memoria, cioè la tendenza a recuperare dalla memoria tracce mnestiche con contenuti emotivamente negativi (Dehn & Beblo, 2019), sono stati rilevati con maggiore successo in studi che valutavano la memoria esplicita in individui con sintomi depressivi (LeMoult, & Gotlib, 2019). In tali studi si chiedeva ai partecipanti con sintomi depressivi o senza di ricordarsi quante più informazioni possibili tra quelle che avevano precedentemente memorizzato (LeMoult, & Gotlib, 2019). Sembra che i *bias* di memoria siano dovuti alla decodifica iniziale delle informazioni: mentre i partecipanti di controllo decodificano primariamente le informazioni a valenza positiva, i partecipanti depressi falliscono nel mostrare questa primaria codifica (Gotlib, Jonides, Buschkuhl, & Joormann, 2011). Invece, sono meno consistenti le evidenze prodotte dagli studi basati sui *bias* nella memoria implicita dei partecipanti depressi: i *bias* nella memoria implicita consistono nel richiamo o nel riconoscimento preferenziale di informazioni a valenza emotiva in assenza dell'intenzione di ricordare le informazioni stesse o il loro contenuto emotivo (LeMoult, & Gotlib, 2019). Le evidenze sono considerate inconsistenti specialmente quando le ricerche misuravano la memoria attraverso compiti di richiamo spontaneo delle informazioni, mentre questa tendenza si verifica in maniera inferiore quando si utilizzano compiti di riconoscimento delle informazioni (LeMoult, & Gotlib, 2019). Gli individui con sintomi depressivi, inoltre, differiscono dai partecipanti sani di controllo nel test di memoria autobiografica (*autobiographical memory test*, AMT), nel quale gli si chiede di riportare alla mente episodi autobiografici (LeMoult, & Gotlib, 2019). Nell'AMT i partecipanti depressi non riferiscono eventi autobiografici negativi in misura maggiore rispetto ai partecipanti di controllo, ma riportano eventi positivi più generali e vaghi afferenti a categorie di eventi (per esempio, una vacanza in famiglia) piuttosto che specifiche situazioni personali (per esempio, "il giorno in cui io e mio fratello abbiamo fatto kayak sul lago") (LeMoult, & Gotlib, 2019). Raes e colleghi (2005) hanno documentato che le memorie autobiografiche iper-generalizzate sono associate a problemi di *problem solving*, deficit nell'immaginare specifici eventi nel futuro, e a una lunghezza maggiore degli episodi depressivi; inoltre, è stato dimostrato che i *bias* nella memoria autobiografica possono predire lo sviluppo di un episodio depressivo nel periodo *post-partum* (Mackinger, Pachinger, Leibetseder, & Fartacek, 2000), e che aumentano il rischio di sviluppo di un

episodio depressivo in adolescenti (Rawal & Rice, 2012). È importante sottolineare che l'elaborazione delle informazioni umore-incongruente è una strategia adattiva di regolazione emozionale e, di conseguenza, si ipotizza che difficoltà nel richiamare memorie umore-incongruenti possa ostacolare l'abilità degli individui depressi di utilizzare i ricordi positivi per migliorare gli stati affettivi negativi (Joormann & Siemer, 2004; Joormann, Siemer, & Gotlib, 2007).

Un altro ambito di ricerca florido nella letteratura scientifica delle distorsioni cognitive è quello sulla percezione dei *feedback* nei pazienti psichiatrici: coerentemente all'utilizzo dei *bias* sopradescritti, i pazienti depressi giudicano le proprie prestazioni in maniera tendenzialmente più negativa, e percepiscono allo stesso modo una critica proveniente dall'esterno (Murphy, Sahakia, & O'Carrol, 1998). Inoltre, mentre alcuni studi hanno riscontrato una riduzione della qualità della prestazione dopo una critica (Elliott, Sahakian, Herrod, Robbins, & Paykel, 1997; Steffens, Wagner, Levy, Horn & Krishnan, 2001), invece altre hanno confermato questo risultato solo nella condizione nel quale tale critica era falsa e non adeguata alla prestazione (Murphy, Michael, Robbins, & Sahakian, 2003; Tavares, Drevets, & Sahakian, 2003). Altre ricerche hanno dimostrato che i pazienti depressi, contestualmente all'ipersensibilità alle critiche, sono anche iposensibili ai commenti positivi (Roiser & Sahakian, 2013): questo significa che tali pazienti presentano un alterato sistema di ricompensa e punizione, e un meccanismo di apprendimento influenzato in conseguenza da questi fattori (Burt, Zembar, & Niederehe, 1995; Tavares, Clark, Furey, Williams, Sahakian, & Drevets, 2008; Roiser, Elliott, & Sahakian, 2012; Robinson, Cools, Carlisi, Sahakian, & Drevets, 2012). In definitiva, nell'ambito dei *bias* tipici dei disturbi depressivi, i risultati più consistenti riguardano quelli autoriferiti e di memoria autobiografica.

Invece, per quanto riguarda i deficit cognitivi (FC "fredde") nella depressione, quelli più comuni riguardano disturbi a carico delle funzioni esecutive (FE), ossia processi mentali *top-down* che coinvolgono abilità cognitive come l'inibizione degli impulsi, la memoria di lavoro e a breve termine, l'attenzione, flessibilità cognitiva ma anche le abilità psicomotorie (Diamond, 2013; Gonda, Pompili, Serafini, Carvalho, Rihmer, & Dome, 2015). Le FE servono a espletare due fondamentali funzioni nella vita quotidiana degli individui: permettono di pianificare e mettere in atto le azioni volitive e, secondariamente, servono come sistema di controllo e monitoraggio delle stesse, per posticipare o inibire reazioni inadeguate (Rakoczy, 2015). Se le distorsioni cognitive portavano i pazienti depressi a percepire la realtà in maniera alterata, i deficit cognitivi si pongono come un intralcio nella realizzazione dei loro obiettivi di vita, anche di quelli quotidiani (Czerwińska & Pawłowski, 2020). I deficit cognitivi possono spiegare, almeno parzialmente, il disagio sociale associato agli individui con sintomi depressivi, poiché comportano difficoltà nel trovare e mantenere un lavoro o difficoltà accademiche/scolastiche, ma anche il disinvestimento nelle relazioni sociali familiari e amicali che

potrebbe sfociare in un isolamento e solitudine crescente, e in una generale carenza di supporto sociale (Roiser, Elliott, & Sahakian, 2012). Inoltre, anche i deficit cognitivi diminuiscono la qualità e la quantità delle strategie di *coping* che gli individui mettono in atto per gestire e superare situazioni stressanti, azionando e mantenendo un circolo vizioso (Gonda, Pompili, Serafini, Carvalho, Rihmer, & Dome, 2015).

Numerose ricerche si sono focalizzate sui deficit nella velocità di processamento delle informazioni e nella memoria di lavoro in relazione ai disturbi depressivi. Per quanto riguarda le ricerche basate sui deficit cognitivi a carico della velocità di processamento, sono stati ottenuti risultati misti e poco coerenti tra loro: se da un lato, Mohn e Rund (2016) trovano deficit maggiori a carico della velocità di processamento rispetto a quelli a carico della memoria di lavoro in pazienti depressi, dall'altro i risultati di una recente metanalisi suggeriscono che tali deficit sono dipendenti dal compito sperimentale e non sono sempre riscontrabili (Ahern & Semkovska, 2017). Per esempio, i compiti di lettura di parole sono associati a grandezze dell'effetto maggiori (LeMoult & Gotlib, 2019). Ancora, sembra che i deficit di velocità di processamento siano presenti solo nelle fasi acute del disturbo (Herrera-Guzmán et al., 2010), ed evidenze metanalitiche suggeriscono che essi non differenziano i partecipanti formalmente depressi da quelli sani di controllo (Ahern & Semkovska, 2017).

Un altro ambito vastamente indagato è quello dei deficit nella memoria di lavoro (o *working memory*, WM, l'abilità di mantenere e manipolare le informazioni in un breve periodo di tempo; Baddeley, 1992, 1996): infatti, diversi studi hanno riscontrato questi deficit nei pazienti depressi (Zakzanis, Leach, & Kaplan, 1998), risultati per altro confermati anche da alcune metanalisi (Christensen, Griffiths, MacKinnon, & Jacomb, 1997; Snyder, 2013). Tuttavia, approfondendo la letteratura sull'argomento, LeMoult e Gotlib (2019) hanno suggerito che il legame tra depressione e deficit nella WM sia maggiormente osservabile quando l'attenzione non è vincolata dal compito (Hertel & Rude, 1991) e, quindi, può essere allocata dove preferisce il partecipante. Hertel (2004) conclude, infatti, che gli individui depressi hanno prestazioni simili agli individui di controllo in situazioni strutturate, mentre hanno difficoltà in quelle che richiedono la loro iniziativa: in queste situazioni, è più probabile che mettano in atto comportamenti di ruminazione che possono far calare la loro prestazione nei compiti di WM. Il sistema della WM ha capacità limitata e, per funzionare adeguatamente, richiede un controllo cognitivo flessibile che definisca le informazioni iniziali di accesso nel sistema (fase di inibizione delle informazioni non rilevanti), e cancelli le informazioni non più rilevanti (fase di aggiornamento) (LeMoult & Gotlib, 2019). Si ipotizza che i pazienti depressi presentino deficit nel controllo cognitivo in entrambe le fasi di inibizione e di aggiornamento (LeMoult & Gotlib, 2019). Prendendo in considerazione inizialmente le difficoltà nell'inibizione delle informazioni negative in ingresso, per validare questa ipotesi è stato utilizzato un compito di *priming* affettivo negativo, nel

quale si esamina la capacità dei partecipanti di ignorare intenzionalmente (ossia inibire dalla WM) materiale con valenza positiva o negativa (LeMoult & Gotlib, 2019). Diversi studi hanno rilevato che, oltre partecipanti con formale diagnosi di DDM, anche partecipanti disforici e in fase acuta del disturbo esperiscono difficoltà nell'inibizione delle informazioni a valenza negativa dalla WM, ma ciò non vale per quelle a valenza positiva (Joormann, 2004; Goeleven, De Raedt, Baert, & Koster, 2006; Joormann & Gotlib, 2010). I deficit nell'inibizione delle informazioni negative sono stati inoltre associati all'uso di strategie disadattive di regolazione emotiva (per esempio, la ruminazione; Joormann & Gotlib, 2010), ai *bias* di interpretazione negativa e ai sintomi depressivi (Everaert, Grahek, & Koster, 2017). La fase di aggiornamento della WM, ossia la revisione dei contenuti del sistema con il fine di eliminare le informazioni non più rilevanti, è stata studiata attraverso il compito di Sternberg versione emotiva: gli individui con depressione presentano maggiore difficoltà a rimuovere parole negative, ma non positive, dalla WM rispetto a partecipanti senza storia di psicopatologia; inoltre, al crescere di tale difficoltà si riscontra un aumento nella ruminazione (Joormann & Gotlib, 2008). Il legame tra ruminazione e fase di aggiornamento della WM è dimostrato anche dal fatto che individui che mostrano elevati tratti di ruminazione esibiscono anche una capacità ridotta di eliminazione delle informazioni a valenza negativa (Joormann & Tran, 2009). Ancora, uno studio ha rilevato che partecipanti depressi sono facilitati nell'immagazzinamento nella WM di parole a valenza negativa rilevanti per il Sé (Power, Dalgleish, Claudio, Tata, & Kentish, 2000). In definitiva, lo scarso controllo cognitivo, consistente in difficoltà nell'inibizione delle informazioni in entrata e nell'aggiornamento delle stesse nella WM, è associato a ruminazione e a un aumento della reattività allo stress (LeMoult, Hertel, & Joormann, 2010).

Altri deficit cognitivi associati alla depressione sono: deficit nella memoria visuospatiale e uditivo-verbale, intesa come l'abilità di percepire, processare e immagazzinare le esperienze visive e uditive (Talarowska, Zajączkowska, & Gałęcki, 2015), e deficit nella memoria operativa, responsabile del deposito temporale e dell'elaborazione delle informazioni che modula attività cognitive come il ragionamento, l'apprendimento e l'elaborazione linguistica (Oroń, 2015). Anche il ritardo psicomotorio è connesso alle abilità cognitive, e si manifesta in peculiari espressioni facciali, movimenti oculari e direzionalità dello sguardo, velocità nei movimenti e tono della voce (Buyukdura McClintock, & Croarkin, 2011). Più nello specifico, il ritardo psicomotorio include da una parte sintomi fisici, come tono della voce basso e rallentamento nell'andatura, ma anche deficit nell'elaborazione cognitiva, come una scarsa modulazione degli affetti (Sobin, Mayer, & Endicott, 1998).

Naturalmente, le FC "calde" e "fredde" non si escludono vicendevolmente, ma lavorano in maniera sincrona influenzandosi a vicenda nello stile di ragionamento dell'individuo: per esempio, le evidenze

empiriche che riscontrano *bias* di attenzione selettiva verso stimoli negativi (FC “calde”) sono legate alle evidenze che mostrano scarsa inibizione del controllo delle informazioni in entrata nel sistema della WM (FC “fredde”), così come la scarsa capacità di eliminare le informazioni a valenza negativa dallo stesso sistema (FC “fredde”) può comportare una difficoltà nell’applicare la strategia di rivalutazione adattiva della situazione. Questo legame tra le FC è ben concettualizzato dal modello cognitivo proposto da Aaron Beck (Beck, 1976). Il modello originale di Beck postula che la depressione sia causata da schemi cognitivi, attitudini disfunzionali e stili attribuzionali rigidi, stabili e maladattivi posseduti dall’individuo: per esempio, aspettative negative verso il Sé, il mondo esterno e il futuro potrebbero comportare lo sviluppo di processi di pensiero depressivi (pensieri automatici negativi, *bias* affettivi negativi, ma anche ruminazione) che contribuiscono alle disfunzioni cognitive secondo un meccanismo *top-down* (Roiser, Elliott, & Sahakian, 2012). Tale modello è stato rivisitato sulla base delle odierne evidenze scientifiche, suggerendo una riformulazione e un’espansione del modello cognitivo originale (Roiser, Elliott, & Sahakian, 2012). Il modello integrato, infatti, postula che vi siano delle alterazioni *bottom-up*, vale a dire la percezione negativa degli stimoli emotivi basata su un’alterazione nei sistemi di neurotrasmissione monoaminergici, che comportano lo sviluppo degli schemi disfunzionali negativi, che poi mantengono il disturbo generando meccanismi *top-down*, vale a dire i *bias* di aspettativa negativa (Roiser & Sahakian, 2013). Secondo questo modello, i *bias* negativi e gli schemi cognitivi negativi sono causati dalla scarsa modulazione monoaminergica nei circuiti neurali durante l’elaborazione affettiva (Roiser, Elliott, & Sahakian, 2012; Harmer, Goodwin, & Cowen, 2009).

#### 1.4.2 Basi neurobiologiche e meccanismi patofisiologici della disfunzione cognitiva

Alla base della disfunzione cognitiva si possono rintracciare anomalie nel sistema limbico e nella CPF e nella loro connettività funzionale: ciò è teorizzato dal già citato modello dei neurocircuiti (Mayberg, 2003). Il modello dei neurocircuiti postula sia un’ipoattivazione della CPF (meccanismo *top-down*) responsabile di alcuni sintomi depressivi (apatia, ritardo psicomotorio, riduzione nelle FE), sia un’iperattivazione della CPF (meccanismo *bottom-up*) che comporta agitazione psicomotoria e ruminazione (Mayberg, 2003). Evidenze a conferma dell’ipotesi *top-down* e *bottom-up* provengono dagli studi di *neuroimaging*: in questi studi, la depressione è stata associata a una ridotta connettività funzionale cortico-limbica in studi che valutavano i *bias* di interpretazione negativa (Dannlowski et al., 2007; Matthews, Strigo, Simmons, Yang, & Paulus, 2008; Dannlowski et al., 2009; Kong et al., 2013). Inoltre, questi risultati sono stati associati a un decorso della malattia più lungo con sintomi più severi (Dannlowski et al., 2007; Matthews, Strigo, Simmons, Yang, & Paulus, 2008; Dannlowski et al., 2009). In diverse ricerche è stata rilevata un’iperattività dell’amigdala verso stimoli a valenza

negativa in bambini (4-6 anni) con sintomi depressivi (Gaffrey, Barch, Singer, Shenoy, & Luby, 2013), in adolescenti con diagnosi di DDM (Roberson-Nay et al., 2006) e in adulti in fase di remissione dal DDM (Victor, Furey, Fromm, Öhman, & Drevets, 2010). L'amigdala è un agglomerato di nuclei nervosi dalle dimensioni ridotte a forma di mandorla afferente al sistema limbico; tale struttura svolge un importante ruolo nel consolidamento delle memorie emotive, nella risposta alla paura e nell'elaborazione delle emozioni (Bear, Connors, & Paradiso, 2016). Altri studi hanno inoltre rilevato una riduzione volumetrica nelle strutture del sistema limbico quali amigdala, gangli alla base e ippocampo in pazienti depressi (Sheline, 2003).

Nella *review* di Pizzagalli e Roberts (2022) vengono elencate le numerose disfunzioni e anomalie della CPF riscontrate nei pazienti depressi: la vasta letteratura che testimonia le disfunzioni della CPF nella depressione si focalizza su anomalie funzionali, strutturali e di sistema che riguarda diverse aree prefrontali. La CPF viene considerata la sede delle FC più elevate e consiste nella porzione anteriore della corteccia frontale: essa viene suddivisa in laterale, mediale e orbitale (Pizzagalli & Roberts, 2022). Una delle aree afferenti alla CPF è la corteccia cingolata anteriore (CCA) suddivisa convenzionalmente in dorsolaterale e ventrale, che ha un ruolo cruciale nell'integrazione dei neurocircuiti per la regolazione e l'elaborazione affettiva (Stevens, Hurley, & Taber, 2011). La CCA dorsolaterale regola funzioni di controllo cognitivo come: le FE, l'elaborazione degli stimoli, i processi decisionali, il riconoscimento degli errori, il monitoraggio della prestazione e la valutazione del rischio; la CCA ventrale, invece, ha il compito di regolare emozioni, motivazione e un alto carico emotivo (Etkin, Egner, & Kalish, 2011). La maggior parte degli studi che hanno indagato il ruolo corticale nelle disfunzioni cognitive della depressione hanno utilizzato diversi compiti di valutazione delle FE (per esempio, test di *Stroop* o compito del *N-Back*), confermando la ridotta attivazione di CCA dorsale e CPF dorsolaterale nei pazienti depressi, che peraltro mostravano una prestazione cognitiva più scarsa (Pizzagalli & Roberts, 2022). A conferma di questo, gli studi nei quali i pazienti depressi ottenevano gli stessi risultati dei partecipanti di controllo erano ricerche che prevedevano un potenziamento dell'attivazione di CCA e CPF dorsolaterale (Pizzagalli, 2011; Gärtner et al., 2018; Wang et al., 2015). La disfunzione cognitiva è stata associata anche a un'inefficienza della CPF, caratterizzata da una ridotta capacità di de-attivare la CCA pregenuale e di reclutare la CPF dorsolaterale, entrambe aree coinvolte nel controllo cognitivo (Pizzagalli, 2011; Vasic, Walter, Sambataro, & Wolf, 2009; Aizenstein et al., 2009). Una metanalisi di 64 studi di *imaging* a risonanza magnetica (*Magnetic Resonance Imaging*, MRI) strutturale ha sottolineato che nella depressione sono le aree frontali quelle con riduzione volumetrica più diffusa, specialmente la CCA e corteccia orbitofrontale (COF) bilaterale (Koolschijn, van Haren, Lensvelt-Mulders, Hulshoff Pol, & Kahn, 2009). Anche una successiva metanalisi ha confermato l'associazione tra riduzione della materia

grigia nella CCA e depressione (Lai, 2013). Nel più grande studio di MRI strutturale mai condotto, negli adulti con DDM (1902 pazienti) la materia grigia era più sottile nella CCA, nella COF e CPF ventromediale rispetto ai controlli sani (7658 partecipanti) (Schmaal et al., 2017). Sembra inoltre che i pazienti senza riduzione volumetrica corticale e della materia grigia abbiano un migliore esito del trattamento (Frodl et al., 2008), e riportino meno sintomi depressivi dopo 5 anni (Serra-Blasco et al., 2016). Queste anomalie corticali sono presenti nelle prime fasi del disturbo e potrebbero costituire dei marcatori di rischio di sviluppo del disturbo: per esempio, bambini tra i 7 e i 12 anni con diagnosi di depressione prescolare (insorgenza a 3-6 anni) presentavano uno spessore corticale più sottile nella CCA subgenuale (Marrus et al., 2015), così come adolescenti in CPF ventromediale e COF (Schmaal et al., 2017). Le anomalie strutturali in CCA e COF emergono precocemente nello sviluppo del disturbo e comportano difficoltà nelle regioni responsabili della regolazione emotiva, rappresentazione della valenza ed elaborazione delle informazioni auto-riferite (Hiser, & Koenigs, 2018).

Sono state riscontrate numerose alterazioni nella connettività funzionale tra CPF e sistema limbico: per esempio, alcune evidenze indicano che l'iperattivazione dell'amigdala sia dovuta anche a un deficit di controllo da parte della CPF dorsolaterale, che dovrebbe normalmente inibire la sua attivazione (Disner, Beevers, Haigh, & Beck, 2011). Infatti, l'attivazione deficitaria della CPF è stata abbinata all'iperattività delle regioni paralimbiche (CCA) e limbiche (amigdala), implicate nell'elaborazione automatica degli stimoli a valenza affettiva (Pizzagalli, 2011; Stuhmann, Suslow, & Dannlowski, 2011). Inoltre, l'attivazione blanda nella CPF dorsolaterale è accompagnata da un'attivazione amigdalare in situazioni sperimentali dove vengono presentate immagini negative e si chiede di rivalutarle (Sheline et al., 2009), e dove si ricevono critiche negative (Tavares, Clark, Furey, Williams, Sahakian, & Drevets, 2008). Allo stesso modo, l'iperattivazione o il fallimento nella deattivazione dell'CCA pregenuale è stata rilevata attraverso differenti compiti emotivi, tra i quali la rivalutazione cognitiva degli stimoli negativi e l'elaborazione degli attributi negativi auto-riferiti (Pizzagalli, 2011; Jaworska, Yang, Knott, & Macqueen, 2015).

Anche le evidenze descritte precedentemente sull'alterazione nei meccanismi di ricompensa e apprendimento negli individui con sintomi depressivi hanno un riscontro neurobiologico: infatti, la depressione è associata generalmente a un'attivazione blanda verso stimoli ricompensa-relati nelle regioni striatali dorsali e ventrali, nella CCA pregenuale e dorsale, e nella COF mediale e centrale (Pizzagalli & Roberts, 2022).

Considerati insieme, questi risultati confermano quanto ipotizzato nel modello dei neurocircuiti, e sottolineano che la depressione è associata a un'alterazione nell'attivazione della della CPF, un'iperattività delle regioni limbiche (specialmente amigdala), e scarsa connessione funzionale tra



queste aree cerebrali (Pizzagalli & Roberts, 2022). Sintetizzando, le anomalie della CPF nella depressione seguono un andamento opposto a seconda del dominio funzionale che si considera: per esempio, è stata rilevata un'attivazione scarsa della CCA pregenuale in studi che indagano i meccanismi di ricompensa, ma anche un'attivazione potenziata (o generale incapacità a deactivated questa regione) in studi che valutano i *bias* di interpretazione negativa e il controllo cognitivo (Pizzagalli & Roberts, 2022). Allo stesso modo, la CPF dorsolaterale risulta iperattivata nei meccanismi di ricompensa, ma ipoattivata nei compiti emotivi e cognitivi che richiedono una regolazione emozionale o dello stress, controllo cognitivo, e uno spostamento dell'attenzione verso compiti esterni (Pizzagalli & Roberts, 2022). Ancora, mentre alcuni studi hanno rilevato un'ipoattivazione della CPF subgenuale (Drevets et al., 1997), altri, invece, hanno riscontrato un'iperattività della CPF in pazienti depressi: questi risultati apparentemente contraddittori sono invece in linea con il modello *top-down* e *bottom-up* dei neurocircuiti (Dean & Keshevan, 2017).

Se fino ad ora sono state descritte le principali evidenze neurobiologiche che sostengono le disfunzioni cognitive, adesso verranno considerati brevemente i meccanismi patofisiologici che sostengono a loro volta questi deficit. Questa sezione ha l'obiettivo di collegare la manifestazione dei deficit cognitivi ai meccanismi di funzionamento del disturbo descritti precedentemente.

Come dimostra lo studio di Drevets e colleghi (1997), un'ipoattivazione funzionale della CPF subgenuale riscontrata nei pazienti depressi ha implicazioni anche nel sistema di trasmissione monoaminergico: infatti questa porzione di CPF è interconnessa non solo ad amigdala, gangli della base, ippocampo, ma anche ai nuclei serotonergici, noradrenergici e dopaminergici del tronco cerebrale. Anche le anomalie rilevate nella CCA nei pazienti depressi hanno implicazioni in questo sistema neurotrasmettitoriale: infatti, la ridotta attivazione della CCA ventrale comporta una minore secrezione di dopamina nel sistema limbico (Drevets, Savitz, & Trimble, 2008). Inoltre, anomalie nelle altre monoamine possono influenzare il funzionamento della CPF, attraverso la regolazione glutammatergica e la trasmissione GABA-ergica (Pehrson et al., 2015). La serotonina e la NA regolano attenzione, memoria operazione e flessibilità cognitiva, e disfunzioni nei livelli monoaminergici sono associati a percezione negativa degli stimoli che causano reazioni emotive inappropriate (Gonda, Pompili, Serafini, Carvalho, Rihmer & Dome, 2015). È importante ricordare che l'attivazione dell'asse HPA è in stretta connessione con i livelli della NA: se da un lato un innalzamento dei livelli di NA dal *locus coeruleus* aziona l'asse HPA, esso è attivato anche dall'amigdala grazie a un gruppo di neuroni chiamato nucleo del tetto della stria terminale (Bear, Connors, & Paradiso, 2016). Infatti, l'attivazione dell'amigdala risponde a situazioni esterne di stress e pericolo, e la sua attivazione viene mantenuta anche da livelli elevati di cortisolo presenti

nell'organismo (Czerwińska & Pawłowski, 2020). Come si è visto nelle pagine precedenti, una produzione disregolata di cortisolo aumenta la perdita di neuroni nell'ippocampo, che ha un importante ruolo nell'apprendimento di nuove informazioni e nel consolidamento di quelle provenienti dalla memoria a breve e lungo termine e da quella spaziale (Bear, Connors, & Paradiso, 2016). Si ipotizza, dunque, che questi meccanismi interconnessi tra loro (iperattivazione dell'asse HPA, danneggiamento della neurogenesi e ipoattivazione dell'ippocampo, e iperattivazione dell'amigdala) possano in parte spiegare da un punto di vista neurobiologico le difficoltà attentive sofferte dai pazienti depressi (Czerwińska & Pawłowski, 2020).

Le FC possono essere influenzate anche dai meccanismi di infiammazione immunitaria, che alterano il funzionamento corticale, la neurogenesi e la risposta allo stress: infatti, la microglia, una tipologia di cellule gliali, svolge un importante ruolo di difesa immunitaria, ricostruisce le sinapsi, produce nuove connessioni sinaptiche e sintetizza il fattore neurotrofico, comprovato dalla maggiore attività di queste cellule nelle aree cerebrali sensibili allo stress (per esempio: ippocampo, CPF, amigdala) (Czerwińska & Pawłowski, 2020). Come già descritto, la risposta dell'organismo allo stress cronico comporta anche una risposta infiammatoria, rappresentata dalla produzione di mediatori infiammatori, come le citochine, ma anche dall'attivazione della microglia (Réus, de Moura, Silva, Resende, & Quevedo, 2018). Dunque, l'attivazione disregolata della microglia comporta scarsa neurogenesi, alterata risposta allo stress e delle citochine pro-infiammatorie. Il risultato di questi cambiamenti include deficit nei meccanismi di apprendimento, nella memoria associativa e spaziale, e nell'apprendimento motorio (Rogers et al., 2011). Inoltre, studi sugli esseri umani hanno rivelato che la regolazione delle endotossine porta a una maggiore attivazione di amigdala e CCA dorsolaterale (Muscatell et al., 2016), indicando che ogni meccanismo infiammatorio può comportare una iperreattività dell'amigdala allo stress e agli stimoli a valenza negativa (Czerwińska & Pawłowski, 2020). L'alterazione a carico della microglia è legata anche all'ippocampo: la riduzione volumetrica di questa struttura è associata, infatti, anche a un aumento della densità distributiva delle cellule gliali e a una riduzione delle connessioni dendritiche (Czerwińska & Pawłowski, 2020).

Per concludere, le basi neurobiologiche dei deficit cognitivi nella depressione si focalizzano sulla CPF e il sistema limbico in termini di compromissione funzionale (ipoattivazione o iperattivazione), ma anche strutturale (riduzione volumetrica), strettamente intrecciati con le alterazioni neuroimmunologiche e neuroendocrine.

##### 5. *Biomarcatori elettroencefalografici riscontrati nella depressione*

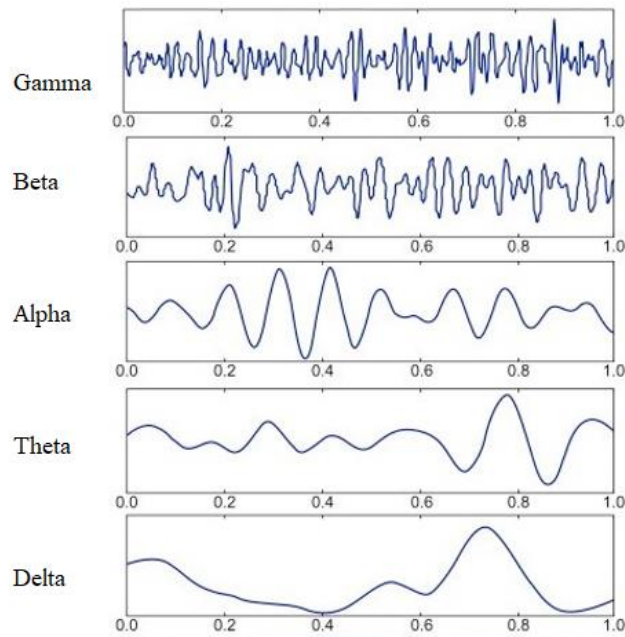
L'accertamento diagnostico in psicologia può essere condotto attraverso una varietà di metodologie e strumentazioni, dal colloquio ai questionari o interviste, fino alla misurazione dei biosegnali. I

biosegnali (o biomarcatori) sono indici psicofisiologici, suddivisibili in centrali (dipendenti dal sistema nervoso centrale, SNC), autonomi (SNA) e neurochimici (Palomba & Stegagno, 2004). I biosegnali sono oggetto della psicofisiologica clinica e sperimentale, che si pone l'obiettivo di individuarli per comprendere se, ed eventualmente quali, caratterizzano la presenza di un disturbo psichiatrico (Palomba & Stegagno, 2004). Infatti, la ricerca di una metodologia efficace a supporto della diagnosi dei disturbi depressivi è un ambito ancora in via di sviluppo, e lo studio dei biomarcatori rappresenta una sfida importante in tal senso (Cai et al., 2017). Nel presente paragrafo verranno discussi alcuni tra i possibili biomarcatori centrali, misurati attraverso l'elettroencefalogramma (EEG) che, fra gli strumenti di registrazione fisiologica, riflette meglio l'attività cerebrale umana in tempo reale, dando conto delle modificazioni causate dallo stato emotivo e da alterazioni cognitive (Cole & Ray, 1985). Rispetto alla MRI funzionale (*functional* MRI, fMRI) e alla tomografia computerizzata, l'EEG ha una risoluzione temporale più elevata, costi di gestione più contenuti ed è proceduralmente più semplice da applicare (Cai et al., 2017). Ciò ha reso l'EEG l'approccio non intrusivo per eccellenza nello studio della funzionalità cognitiva (Gevins et al., 1979), di epilessia (Lehnertz, Arnhold, & Kreuz, 2001; Adeli, Ghosh-Dastidar, & Dadmehr, 2007) e disturbi del sonno (Merica, Blois, & Gaillard, 1998), ma anche dei disturbi d'ansia (Hannesdóttir, Doxie, Bell, Ollendick & Wolfe, 2012; Avram, Balteș, Miclea & Miu, 2010), delle psicosi (Sponheim, Clementz, Iacono, & Beiser, 2000; Clementz, Sponheim, Iacono, & Beiser, 1994), e della depressione (Reid, Duke, & Allen, 1998; Thibodeau, Jorgensen, & Kim, 2006).

Il segnale EEG è registrato attraverso l'applicazione di elettrodi sulla superficie dello scalpo con il fine di registrare l'attività neuronale elettrica spontanea e ritmica (Cai et al., 2017). Il segnale EEG risulta dall'attivazione simultanea di una popolazione di neuroni orientati perpendicolarmente alla superficie dello scalpo (Teplan, 2022). In particolare, viene registrato il potenziale post-sinaptico il quale ha una durata di decine o centinaia di millisecondi: questo permette la sommazione dei potenziali e la loro registrazione (Teplan, 2022). Di conseguenza, il segnale registrato dall'EEG non è la somma dei potenziali d'azione dei neuroni, ma quella dei potenziali post-sinaptici delle cellule piramidali, neuroni relativamente grandi i cui dendriti sono orientati perpendicolarmente alla superficie corticale, e che producono potenziali più facilmente sommabili perché più lenti (Pennisi & Sarlo, 1998). Alcune di queste fluttuazioni mostrano un andamento riconoscibile, e vengono dunque definite bande elettroencefalografiche e denominate con una lettera greca: le bande di frequenza sono 5 (alfa, beta, gamma, delta, theta; vedi Figura 2), e variano per morfologia, frequenza e ampiezza del rispettivo ritmo (Pennisi & Sarlo, 1998). Le onde beta e gamma sono definite anche onde veloci, mentre le onde alfa, delta e theta sono dette anche onde lente. Nel complesso, le bande elettroencefalografiche costituiscono l'attività neurale elettrica spontanea dell'encefalo, distinguibile

invece da quella evocata o relata a un evento o stimolazione afferente ai potenziali evento-relati (*Event-Related Potential*, ERP) (Pennisi & Sarlo, 1998). L'ampiezza del segnale può essere calcolata come devianza isoelettrica o distanza picco-picco, e viene misurata in microvolt ( $\mu\text{V}$ ), equivalente a un milionesimo di Volt; la frequenza, invece, è l'intervallo che impiega il segnale elettrico per completare un ciclo e viene misurata in Hz (Pennisi & Sarlo, 1998). Il segnale EEG può essere descritto in termini di potenza assoluta e potenza relativa: la potenza assoluta di una banda è quella rilevata in uno specifico elettrodo, mentre la potenza relativa è la percentuale di potenza della banda comparata con la potenza dell'intero spettro EEG.

Le onde alfa presentano bassa frequenza (8-14 Hz) e media ampiezza (30-50  $\mu\text{V}$ ), e sono riscontrabili su tutto lo scalpo quando l'individuo è in stato di veglia rilassata ad occhi chiusi (Pennisi & Sarlo, 1998; Cai et al., 2017). Le onde beta presentano alta frequenza (14-30 Hz) e bassa ampiezza ( $<20 \mu\text{V}$ ), sono rilevabili su tutta la superficie corticale, e sono state associate a uno stato di veglia attiva (Pennisi & Sarlo, 1998; Cai et al., 2017), all'ansia e alla concentrazione (Abhang et al., 2016), e all'aspettativa (Freeman & Quian-Quiroga, 2012). Le onde gamma sono caratterizzate da alta frequenza (30-50 Hz) e bassa ampiezza ( $<10 \mu\text{V}$ ), e sono maggiormente presenti durante la meditazione (Pennisi & Sarlo, 1998; Cai et al., 2017), nonché in caso di attivazione del sistema sensoriale ed attentivo (Freeman & Quian-Quiroga, 2012), e di cambiamenti del tono dell'umore (Fitzgerald & Watson, 2018). Le onde delta hanno bassa frequenza ( $<4 \text{ Hz}$ ) e grande ampiezza ( $>100\text{-}200 \mu\text{V}$ ) e compaiono normalmente durante la fase di sonno ad onde lente negli adulti, o nel bambino fino ai 2 anni d'età (Pennisi & Sarlo, 1998; Cai et al., 2017; Freeman & Quian-Quiroga, 2012). Infine, le onde theta sono caratterizzate da media frequenza (4-8 Hz) e vasta ampiezza (50-200  $\mu\text{V}$ ) e sono riscontrabili specialmente durante uno stato di assonnamento e nei bambini fino ai 6 anni d'età (Pennisi & Sarlo, 1998; Cai et al., 2017). Inoltre, sono state associate al controllo cognitivo e alle FE (per esempio alla memoria di lavoro, Pomper & Ansorge, 2021) e all'elaborazione affettiva (Aftanas and Golocheikine, 2001; Aftanas, Varlamov, Pavlov, & Makhnev, 2002). Secondo Chikhi, Matton e Blanchet (2022) la potenza theta, specialmente nelle aree frontali, è l'indice più adeguato per comprendere il carico di lavoro mentale esperito da una persona, e anche Cavanagh e Frank (2014) sostengono che la potenza theta frontale possa riflettere le operazioni di controllo cognitivo. A riprova del legame tra potenza delle onde theta e FC, uno studio di Dai e colleghi (2017) ha concluso che le bande theta e alfa sono dei potenziali biomarcatori della prestazione cognitiva in un compito di memoria di lavoro (*N-back*).



**Figura 2.** Onde elettroencefalografiche con le rispettive frequenze e ampiezze (Dubey, Saraswat, Kapoor, Khanna, 2022).

In letteratura sono stati ipotizzati e studiati differenti biomarcatori centrali, ricercandoli sia tra le onde elettroencefalografiche che tra gli ERP. Per quanto riguarda le alterazioni delle onde cerebrali, un'ipotesi di grande successo è quella di Davidson (1992, 1995) che suggerì un'asimmetria delle onde alfa nelle aree frontali in pazienti depressi a confronto con partecipanti di controllo. Tale risultato è stato interpretato come misura dell'elaborazione emozionale: infatti, Davidson (1992) riscontrò una ridotta attivazione corticale delle aree frontali dell'emisfero sinistro a fronte di una maggiore attivazione frontale in quello destro. Come è noto, le onde alfa sono associate a uno stato di rilassatezza, quindi all'incrementare della potenza delle onde alfa corrisponde una ridotta attivazione corticale; inoltre, l'ipotesi della valenza sostiene che l'emisfero sinistro sia maggiormente specializzato nell'elaborazione delle emozioni positive e spinga l'individuo all'approccio, mentre l'emisfero destro sarebbe deputato all'elaborazione delle emozioni negative e spinga al ritiro (Abbassi, Kahlaoui, Wilson & Joannette, 2011). Dunque, i risultati ottenuti da Davidson (1992, 1995) possono essere interpretati in tal modo: nei partecipanti depressi è stata riscontrata una lateralizzazione della potenza delle onde alfa nell'emisfero sinistro che implica una ridotta attivazione corticale e una ridotta elaborazione e disposizione alle emozioni positive, a fronte di una maggiore attivazione corticale nell'emisfero destro che giustificherebbe la deflessione dell'umore e la tendenza al ritiro sociale. Sebbene, inizialmente, questi risultati siano stati replicati anche in altri studi (Henriques & Davidson, 1991; Gotlib, 2010; Smith, Cavanagh, & Allen, 2018) e in altre popolazioni, come quella infantile (Davidson & Fox, 1989), recenti metanalisi hanno definito questo risultato

inconsistente e da considerare con cautela (van der Vinne, Vollebregt, van Putten, & Arns, 2017; de Aguiar Neto & Rosa, 2019). Infatti, sembra che l'asimmetria alfa sia da considerare come un biomarcatore efficiente per alcuni sintomi specifici (per esempio la disforia; Nelson, Kessel, Klein, & Shankman, 2018) e per differenziare pazienti con depressione unipolare e bipolare (Nusslock, Walde, & Harmon-Jones 2015), ma sia inefficace come biomarcatore diagnostico (de Aguiar Neto & Rosa, 2019). La recente metanalisi di de Aguiar Neto e Rosa (2019) conclude che l'aumento della potenza delle bande gamma e theta siano invece da considerare come potenziali biomarcatori diagnostici della depressione (Fitzgerald & Watson, 2018; Liu, Zhou, Wang, Jiang, & Liu, 2017; Mohammadi et al., 2015).

Un'ulteriore metanalisi ha valutato la connettività funzionale di individui con sintomi depressivi attraverso l'EEG a riposo ad occhi chiusi (Miljevic, Bailey, Murphy, Perera & Fitzgerald, 2023). Misurare la connettività funzionale con l'EEG consiste nell'identificare una sincronizzazione statisticamente significativa nel segnale ottenuto tra due o più elettrodi sullo scalpo: questa misura è reputata maggiormente indicativa della mielinizzazione da parte della materia bianca degli assoni cortico-corticali (Miljevic, Bailey, Murphy, Perera & Fitzgerald, 2023). La maggior parte degli studi presi in esame ha analizzato la banda di frequenza alpha, riscontrando frequentemente una maggiore connettività alpha nei partecipanti depressi: tuttavia, i risultati non erano significativi (Bailey et al., 2018; Li et al., 2017). Analizzando 24 studi nell'ambito delle onde theta, gli autori hanno riscontrato nei partecipanti depressi una diminuzione della connettività theta nelle regioni frontali (Fingelkurts, Fingelkurts, Rytsälä, Suominen, Isometsä, & Kähkönen, 2007; Iseger et al., 2017; McVoy et al., 2019; Hasanzadeh, Mohebbi, & Rostami, 2020; Del'Acqua, Ghiasi, Messerotti, Greco, Gentili, & Valenza 2021) e un'aumentata connettività theta in quelle temporali posteriori (Leuchter, Cook, Hunter, Cai & Horvath, 2012; Orgo, Bachmann, Kalev, Hinrikus, & Järvelaid, 2016; Del'Acqua, Ghiasi, Messerotti, Greco, Gentili, & Valenza 2021; Zhang, Yan, Yang, Su, Wang, & Lei, 2021). Tuttavia, c'è un'ampia variabilità tra le metodologie e tecniche utilizzate in questi studi: infatti, studi che analizzano epoche di durata maggiore osservano tendenzialmente un'aumentata connettività delle theta (Damborska et al., 2020; Orgo, Bachmann, Kalev, Hinrikus, & Järvelaid, 2016; Orgo, Bachmann, Kalev, Järvelaid, Raik, & Hinrikus, 2017). Invece, i risultati degli studi inerenti alla connettività funzionale delle onde beta, gamma e delta ottengono risultati molto eterogenei che nel complesso sono da considerare inconsistenti: secondo gli autori, questo è dovuto al fatto che sono state utilizzate delle suddivisioni in sotto-bande di frequenza (beta 1, beta 2, beta 3) differenti tra uno studio e l'altro, ma anche al limitato numero di studi e alla loro scarsa qualità (Miljevic, Bailey, Murphy, Perera & Fitzgerald, 2023). Nel complesso, dalla letteratura analizzata in tale metanalisi si evince che la connettività funzionale a riposo a occhi chiusi dei pazienti depressi è caratterizzata da

una diminuzione delle onde alfa e theta nelle regioni frontali e da un aumento della connettività alfa e theta rispettivamente nelle regioni parietali-occipitali e temporo-posteriori (Miljevic, Bailey, Murphy, Perera & Fitzgerald, 2023). Gli autori hanno proposto, dunque, che le onde alfa e theta svolgano un ruolo simile durante lo stato rilassato: infatti, entrambe le bande di frequenza sono state associate al controllo cognitivo, alle FE e al mantenimento dell'attenzione, e un'alterazione in queste onde cerebrali nei pazienti con depressione si associa alla sintomatologia cognitiva depressiva già descritta (Miljevic, Bailey, Murphy, Perera & Fitzgerald, 2023). Tuttavia, gli autori sottolineano che tale spiegazione proposta sia speculativa e che l'EEG a riposo con gli occhi chiusi è caratterizzato tipicamente da un aumento della connettività alfa e decremento delle onde theta nelle regioni posteriori (Klimesch, Doppelmayr, Russegger, Pachinger, & Schwaiger, 1998).

Secondo la *review* di Newson e Thiagarajan (2019), che analizza la potenza delle onde elettroencefalografiche a riposo in 184 studi, l'insieme di risultati dominanti è costituito da un aumento della potenza delle onde lente (theta e delta) e una diminuzione di quelle veloci (alfa, beta, gamma) in numerosi disturbi psichiatrici tra cui schizofrenia, disturbo ossessivo-compulsivo e disturbo da deficit di attenzione e iperattività. Nello specifico, gli autori rilevano un generale aumento dell'86% nella potenza assoluta e relativa delle onde theta e delta, un aumento del 67% nella potenza assoluta e del 100% in quella relativa delle onde alfa e una variazione del 37% nella potenza assoluta e del 50% in quella relativa delle onde beta; le onde gamma sono state escluse da questa analisi a causa dello scarso numero di studi (Newson & Thiagarajan, 2019). Di conseguenza, gli autori concludono che le alterazioni elettroencefalografiche non sono necessariamente legate a un solo disturbo psichiatrico (Newson & Thiagarajan, 2019). Inoltre, a differenza di altri studi (Liu et al., 2022), Newson e Thiagarajan (2019) non riscontrano nessuna differenza significativa nei risultati ottenuti dagli studi condotti con EEG a riposo ad occhi aperti o ad occhi chiusi. Nei 18 studi analizzati da tale *review* nell'ambito della depressione viene riportato più frequentemente un aumento nella potenza assoluta delle bande theta e beta sia negli studi con occhi aperti che chiusi; tuttavia, questi risultati non sono più visibili considerando la potenza relativa (Knott, Mahoney, Kennedy, & Evans, 2001; Morgan, Witte, Cook, Leuchter, Abrams, & Siegman, 2005; Korb, Cook, Hunter, & Leuchter, 2008; Cook, Hunter, Korb, & Leuchter, 2014). Inoltre, lo studio di Arns e colleghi (2015) rileva un aumento della potenza theta nelle regioni frontali attraverso la metodologia eLORETA, differente dalle metodologie utilizzate nelle altre ricerche considerate.

Nel complesso, si può affermare che le bande di frequenza maggiormente studiate come potenziali biomarcatori della depressione sono quelle alfa e theta, legate al controllo cognitivo e all'elaborazione affettiva. Tuttavia, l'analisi della potenza di queste bande ha portato a risultati eterogenei, tra i quali:

- Un aumento dello spettro delle bande theta, alfa e beta nelle aree parietali e occipitali in pazienti durante le fasi iniziali di un disturbo depressivo; gli autori suggeriscono che un aumento nelle onde lente (theta e alfa) potrebbe riflettere un'attivazione inferiore delle stesse aree corticali, mentre un aumento delle beta rifletterebbe la sintomatologia ansiosa comunemente esperita dai pazienti con depressione (Grin-Yatsenko, Baas, Ponomarev & Kropotov, 2009)
- Una riduzione della potenza delle onde theta nelle regioni parietali occipitali centrali e un aumento nelle onde gamma e beta nelle regioni temporali e frontali bilaterali nel gruppo di pazienti al primo episodio depressivo rispetto al gruppo di controllo nel tracciato EEG a riposo (8 minuti), associabile ai deficit attentivi e cognitivi e al processamento affettivo (Liu et al., 2022); riduzione della potenza delle theta nella CPF, nel lobo temporale sinistro, e nella regione occipitale destra nei pazienti con depressione e ansia in confronto a pazienti con sola depressione (Zhang et al., 2022)
- Un'asimmetria frontale e diminuzione della potenza theta nel gruppo di pazienti con depressione durante l'ascolto di musica rilassante che rifletterebbe, secondo gli autori, una scarsa regolazione affettiva dei pazienti e deficit attentivo (Dharmadhikari, Tandle, Jaiswal, Sawant, Vahia, & Jog, 2018)

Il ruolo della potenza delle onde theta nella depressione è supportato anche da studi condotti con il protocollo di Stimolazione Theta-Burst (*Theta-Burst Stimulation*, TBS), uno strumento terapeutico per i sintomi affettivi della depressione afferente alla stimolazione magnetica transcranica ripetuta (Chung, Hoy, & Fitzgerald, 2015). Per esempio, Holczer e colleghi (2021) hanno applicato a un campione di 25 pazienti con DDM la TBS bilaterale o una stimolazione di controllo per 10 giorni, ottenendo miglioramenti nella sintomatologia depressiva (effetto moderato), ma nessun miglioramento nella memoria di lavoro e nell'attenzione, misurate attraverso la compilazione del test *N-Back*.

Dopo aver descritto le alterazioni delle onde cerebrali riscontrate dalla letteratura in individui con sintomi depressivi e in individui sani, nelle prossime righe si prenderanno in considerazione quelle rilevate nell'ambito degli, ERP). Quando un partecipante è sottoposto a determinati stimoli, le onde cerebrali subiscono una deflessione che segue uno specifico andamento, direzione e latenza: gli ERP sono studiati, infatti, in compiti di presentazione di visi a valenza emotiva (Burkhouse, Owens, Feurer, Sosoo, Kudinova, & Gibb, 2017), o di memoria di lavoro (Liu, Zhou, Wang, Jiang & Liu, 2017) che possono riflettere un differente funzionamento cerebrale negli individui depressi rispetto a quelli di controllo (de Aguiar Neto & Rosa, 2019). I principali ERP sui quali si è focalizzata la ricerca



sono stati i potenziali lenti positivi (*late positive potential*, LPP), la P200 o P2 e la P300 o P3 (de Aguiar Neto & Rosa, 2019). Gli LPP si configurano come una deflessione positiva lenta, che compare dopo 300-600 ms dopo la presentazione di uno stimolo, ed è associata a elaborazione affettiva (Grunewald et al., 2019; Ibanez et al., 2012). Tre studi hanno rilevato LPP aumentati in adolescenti depressi in confronto ad adolescenti di controllo (Burkhouse, Owens, Feurer, Sosoo, Kudinova, & Gibb, 2017; Grunewald et al., 2019; Xie, Jiang, & Zhang, 2018). Invece, la P200 è rappresentata da una deflessione positiva intorno ai 200 ms dopo la presentazione dello stimolo, ed è stata associata all'attenzione selettiva (Ibanez et al., 2012). Ricerche che indagavano questa tipologia di potenziali in partecipanti depressi a confronto con partecipanti di controllo hanno trovato una maggiore ampiezza nella P200 nelle regioni frontali dopo la presentazione di parole a valenza negativa (Xie, Jiang, & Zhang, 2018). Infine, la componente P300 si configura come un'onda positiva intorno ai 300 ms dopo la presentazione di uno stimolo inusuale (*odd stimulus*) (Rao, 2013). Rispetto al gruppo di controllo, nel gruppo sperimentale sottoposto a un compito di *oddball* visivo la P300 è stata riscontrata con maggiore latenza e minore ampiezza quando le immagini erano presentate casualmente e i partecipanti dovevano prestare attenzione solo a una specifica (Mumtaz, Malik, Ali, & Yasin, 2015). Il gruppo di ricerca di Landes, Bakos, Kohls, Bartling, Schulte-Körne e Greimel (2018) ha condotto un interessante esperimento su punizione e ricompensa monetaria, trovando che, contrariamente ai partecipanti di controllo, i partecipanti depressi mostravano, nella condizione di ricompensa, una latenza della P300 prolungata nella fase di anticipazione e una ridotta latenza della stessa componente dopo il *feedback*. Di conseguenza, questo indicherebbe un'elaborazione neurale ritardata degli stimoli di ricompensa che, secondo gli autori, corrisponderebbe a una ridotta motivazione ad ottenere ricompense mostrata dai partecipanti depressi, e potrebbe indicare un'elevata salienza degli stimoli relativi alla ricompensa contingenti a una prestazione. Concludendo, sembra che gli ERP siano promettenti biomarcatori della depressione, sebbene i risultati delle ricerche dipendano dai diversi paradigmi di ricerca utilizzati e dal contesto di studio. Nello specifico, gli ERP sembrano maggiormente utili nello studio di specifici sintomi come le alterazioni mnestiche (Liu, Zhou, Wang, Jiang & Liu, 2017; Xie, Jiang, & Zhang, 2018), l'elaborazione affettiva (Xie, Jiang, & Zhang, 2018; Landes, Bakos, Kohls, Bartling, Schulte-Körne, & Greimel, 2018), ma anche pensieri paranoidi (riduzione della componente P100 all'aumentare della severità dei pensieri paranoidi; Bedwell, Spencer, Chan, Butler, Sehatpour, & Schmidt, 2018).

## 2° Capitolo: La realtà virtuale

### 1. Aspetti generali della realtà virtuale

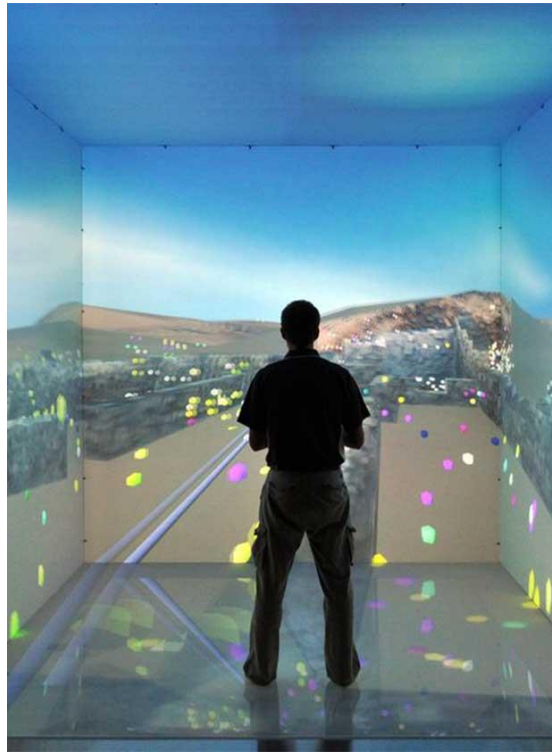
I concetti di realtà aumentata, realtà mista e realtà virtuale sono talvolta utilizzati in maniera imprecisa e intercambiabile, sebbene rappresentino tecnologie differenti. La realtà aumentata comprende tutte quelle tecnologie che consentono all'utente di visualizzare oggetti digitali sovrapposti a quelli fisici (Milgram & Kishino, 1994; Azuma, 1997), e trova applicazione in svariati ambiti come intrattenimento su smartphone (per esempio, Pokèmon Go), marketing (Wang, Ko & Wang, 2022) e supporto al turismo (tom Dieck & Jung, 2011). Nella realtà mista, gli oggetti digitali non si sovrappongono a quelli fisici ma si integrano nell'ambiente, in modo che l'utente possa interagire con essi; essa è esperibile, per esempio, attraverso i visori Microsoft HoloLens e MagicLeap 1 (Pallavicini, 2020).

Invece, la realtà virtuale o *virtual reality* (VR) può essere definita in termini generali come un ambiente virtuale tridimensionale costruito ed esperito grazie all'ausilio di computer e altre tecnologie, nel quale l'utente può rivestire i panni di un corpo virtuale definito *avatar* e interagire con oggetti virtuali e altri agenti o individui virtuali (Kirwan, 2016).

Si possono differenziare tre tipologie di sistemi per la VR, in base al livello di immersività: sistemi immersivi, semi-immersivi e non immersivi (Pallavicini, 2020). Nei sistemi immersivi, l'utente è completamente immerso nell'ambiente virtuale, e tra questi il dispositivo maggiormente utilizzato è il visore (Pallavicini, 2020). Nei sistemi di VR semi-immersivi rientra il *Cave Automatic Virtual Environment* (CAVE), ossia uno spazio cubico che circonda un utente dotato di occhiali 3D, in cui le immagini su pareti, pavimento e soffitto sono modificate dinamicamente da una serie di proiettori stereoscopici sulla base dei movimenti della persona (vedi Figura 3; Riva, 2022). Tra i sistemi di VR non immersivi rientrano i sistemi di proiezione 2D quali monitor e *display* ad alta definizione che non occludono completamente la visuale dell'utente e hanno limitate capacità interattive (Riva, 2022). In questo genere di sistema, si visualizzano spesso contenuti a 360 gradi, invece che mondi costruiti digitalmente, ossia immagini o video di ambienti reali presentati in versione sferica (Pallavicini, 2020). Secondo un'altra classificazione, i sistemi di VR si possono differenziare anche in base ai supporti richiesti per funzionare: sistemi integrati con PC o console, sistemi portatili (per esempio, il Samsung Gear VR, descritto nel paragrafo successivo) e sistemi *standalone* (*all-in-one*) che non necessitano di altri dispositivi per essere usati (Pallavicini, 2020).

Ognuno di questi sistemi per la VR ha delle componenti fondamentali: un dispositivo di input, uno di output e l'ambiente virtuale (Riva, 2022). I dispositivi di input permettono all'utente di interagire con lo scenario e di muoversi, e si può differenziarli tra sensori di posizione o *tracker*, e sensori di

puntamento (Riva, 2022). I dispositivi di output comprendono tutte le tecnologie che garantiscono la fruizione dello scenario virtuale da parte dell'utente (Riva, 2022). Infine, l'ambiente virtuale è uno scenario tridimensionale generato al computer, nel quale l'utente può muoversi ed interagire con esso attraverso il proprio *avatar* (Riva, 2022).



**Figura 3.** Il CAVE C6 del VRAC (*Virtual Reality Applications Center*) dell'Università dello Stato dell'Iowa.

Lo strumento con il più vasto utilizzo nell'ambito accademico, clinico e videoludico è il visore, ossia un casco leggero posto sulla testa a coprire gli occhi, a volte munito di cuffie per incorporare stimoli uditivi (Kirwan, 2016). La maggior parte dei visori richiede un computer per avviare lo scenario virtuale (dispositivo di output), ma alcuni possono necessitare di uno smartphone (Kirwan, 2016). Per generare la sensazione di tridimensionalità, il visore mostra l'ambiente virtuale secondo una visione stereoscopica: infatti, vengono presentate agli occhi delle immagini leggermente differenti, disallineate nella prospettiva orizzontale, in modo che il cervello possa elaborare le immagini come quelle del mondo reale (Pallavicini, 2020). Come accennato sopra, il visore è fornito di sensori di posizione che registrano la posizione e l'orientamento della testa e dello sguardo dell'utente (per esempio, l'*eye tracker*), in modo da modificare di conseguenza la loro visione del mondo virtuale; ciò è possibile seguendo il principio dei "Sei Gradi di Libertà", ovvero l'abilità di muovere il capo nelle 6 direzioni (alto, basso, destra, sinistra, avanti e indietro) (Pallavicini, 2020). Man mano che i partecipanti si girano o muovono la testa per guardarsi intorno, il computer aggiorna le immagini visualizzate, in genere con un frame rate di 60 fotogrammi al secondo (Freeman et al., 2017). È

comune anche l'utilizzo di *joystick*, mouse o tastiere del computer per muoversi ed interagire all'interno del mondo virtuale (sensori di puntamento): a seconda del sistema, il partecipante potrà camminare fisicamente per spostarsi nello scenario virtuale, oppure utilizzare gli strumenti sopradescritti per farlo (Kirwan, 2016; Pallavicini, 2020).

Il visore può appartenere a tre differenti tipologie: il visore *no-see-through* è il classico casco chiuso stereoscopico che blocca gli stimoli del mondo esterno; il visore *optical-see-through* combina le immagini digitali con l'immagine "attraverso gli occhiali" del mondo reale; il visore *video-see-through* combina le immagini video del mondo reale con le immagini virtuali (Pallavicini, 2020).

Vi sono alcuni elementi che determinano la qualità di un visore: la latenza, la risoluzione dell'immagine, e il campo visivo (Pallavicini, 2020). La latenza è il ritardo tra il momento in cui viene misurata la posizione dal visore e quello in cui viene presentata all'utente: tale ritardo non dovrebbe essere superiore ai 20 millisecondi (Pallavicini, 2020). La latenza è composta dall'aggiornamento dei fotogrammi (*refresh-rate*) e dalla frequenza degli stessi (*frame-rate*) (Pallavicini, 2020). Quando i sistemi di VR presentano scarsi livelli di aggiornamento e frequenza dei fotogrammi possono provocare nell'utente sintomi di *cybersickness* (Pallavicini, 2020). I sintomi di *cybersickness* più frequenti sono: nausea, pallore, vomito, instabilità posturale e disorientamento (Kirwan, 2016). Nella maggioranza dei casi, la sintomatologia cessa quando il visore viene rimosso o la persona interrompe l'esperienza nella VR (Kirwan, 2016).

La risoluzione dell'immagine è il numero di pixel che possono essere visualizzati dal *display*: per garantire una buona immersione dell'utente nello scenario virtuale è necessaria una risoluzione 4K o superiore (Blaustein, 2013). Il campo visivo comprende l'estensione dell'ambiente osservabile da parte dal singolo occhio umano (campo visivo monoculare) e da entrambi (campo visivo binoculare), ma anche la quantità di spazio che circonda l'utente che è occupato dall'ambiente virtuale, che nel caso dei visori è sempre del 100% (Pallavicini, 2020).

## 2. *Evoluzione della realtà virtuale*

L'origine della VR può essere fatta risalire all'Ottocento in Europa, epoca della Rivoluzione industriale, caratterizzata da profondi cambiamenti e innovazioni in numerosi ambiti, tra le quali lo stereoscopio, la fotografia e in seguito il cinema (Pallavicini, 2020). Tuttavia, è solo nel 1926 che Albert Pratt inventa il primo visore a periscopio associato a un dispositivo di puntamento (Pallavicini, 2020). Nel decennio successivo, Edward Link inventa il primo simulatore di volo destinandolo, nella sua ottica, all'Aeronautica Militare e Marina Americana ma venduto inizialmente ai parchi divertimento (Pallavicini, 2020). L'interesse in questa nuova tecnologia inizia a crescere anche grazie alla pubblicazione di romanzi di fantascienza incentrati sull'esistenza di mondi alternativi

raggiungibili con la tecnologia avanzata: il primo fu *The Pygmalion's Spectacles* pubblicato nel 1935 da Stanley G. Weinbaum, seguito da numerosi altri grazie al successo riscosso dal genere letterario, fino ad arrivare al più recente *Ready Player One* scritto da Ernest Cline e pubblicato nel 2012 (Pallavicini, 2020).

In seguito alle due Guerre Mondiali, negli Stati Uniti si crea un senso di urgenza per lo sviluppo tecnologico che porta alla fondazione dell'*Augmentation Research Center* (ARC) nell'Università di Stanford, con l'obiettivo di sviluppare computer e sistemi di visualizzazione in grado di aumentare le capacità umane (Pallavicini, 2020). La prima invenzione più rilevante è il *Sensorama* (vedi Figura 4), inventato nel 1962 dallo scienziato e cinematografista Morton Heilig, ossia un dispositivo meccanico formato da *display* a colori stereoscopico, ventole, emettitori di odori, un sistema audio stereo e una sedia mobile, integrato con brevi video utili per l'apprendimento e la formazione (Pallavicini, 2020). Anche in questo caso, *Sensorama* viene venduto come uno strumento a scopo ricreativo ai parchi divertimento e ai caffè, oppure come strumento da utilizzare negli *showroom* di aziende come Ford (Pallavicini, 2020). Nel 1968, il ricercatore Ivan Sutherland inventa il dispositivo chiamato "la spada di Damocle" (vedi Figura 4b), un visore sviluppato per immergere lo spettatore in un ambiente 3D artificiale, talmente ingombrante da occupare un'intera stanza e da essere sospeso in aria su un braccio collegato al soffitto (Pallavicini, 2020).



**Figura 4.** a) *Sensorama* (1962), sviluppato da Morton Heilig. b) "La Spada di Damocle" (1968) ideata da Ivan Sutherland.

I decenni che vanno dal 1970 al 2000 sono caratterizzati da un forte interesse e importanti finanziamenti, nella convinzione che la VR sia pronta a cambiare il mondo e entrerà rapidamente

nelle vite quotidiane dei consumatori come strumento indispensabile (Pallavicini, 2020). Infatti, nel 1985 viene sviluppato da Scott Fisher nei laboratori della NASA il *Virtual Visual Environments Display* (VIVED), il primo visore a prezzo contenuto, chiuso, con due schermi LCD monocromatici a media risoluzione da 2,7'' in grado di offrire un campo visivo di 120 gradi per occhio (Pallavicini, 2020). Nello stesso anno, Jerome Lanier e Thomas Zimmerman fondano la *Visual Programming Language* (VPL) *Research* con l'obiettivo di ideare e produrre visori, guanti indossabili (*glove*) e *software* per la VR, definendola con questo termine per la prima volta. Dieci anni dopo, nel 1995, la Nintendo produce il primo visore per la VR compatibile con una console domestica, ossia il *Virtual Boy*, ritirato dal mercato a inizio 1996 dopo aver venduto solamente 350 mila unità (Pallavicini, 2020).

Gli ultimi vent'anni del nuovo secolo sono stati caratterizzati da un parziale confinamento di questa tecnologia negli ambienti accademici fino al 2012, anno nel quale Palmer Luckey presenta l'Oculus Rift all'*Electronic Entertainment Expo* di Los Angeles (Pallavicini, 2020). A seguito dell'enorme successo, Luckey realizza l'Oculus Rift DK1 e fonda l'Oculus VR, azienda che verrà poi acquistata da Mark Zuckerberg nel 2014 per 2 miliardi di dollari (Pallavicini, 2020). Da questo momento in poi, in breve tempo si sono susseguiti diversi sistemi di VR e visori (Pallavicini, 2020). Per esempio, nel 2016 viene rilasciato sul mercato il visore PlayStation VR sviluppato dalla Sony Computer Entertainment; la particolarità di questo nuovo visore è quella di essere compatibile con PlayStation 4 e PlayStation 4 Pro (Pallavicini, 2020). Nello stesso anno escono sul mercato l'Oculus Rift e HTC Vive, compatibili con PC e in grado di tracciare i movimenti dell'utente nell'intera stanza (Pallavicini, 2020). Nel 2017 è lanciato sul mercato il Samsung Gear VR sviluppato da Samsung Electronics in collaborazione con Oculus VR, al prezzo di 99,99 \$; questa nuova tipologia di visore necessita di un cellulare Samsung compatibile come *display* e processore, mentre il Gear VR ha la funzione di controller e di delimitazione del campo visivo dell'utente (Pallavicini, 2020). Il primo visore *standalone* è l'Oculus Go, prodotto da Oculus VR in collaborazione con Qualcomm e Xiaomi nel 2018 (Pallavicini, 2020). L'anno successivo, viene lanciato l'Oculus Quest, un nuovo visore *standalone* in grado di supportare anche attività nell'intera stanza e non solo da seduto (Pallavicini, 2020), poi migliorato con l'Oculus Quest 2 uscito nel 2020 (Barbera, 2022). Odiernamente, per il 2023 Meta ha annunciato l'uscita del Meta Quest 3 (Barbera, 2022), un visore *standalone* per la VR, mentre la Apple ha annunciato il suo primo visore, l'*Apple Reality Pro* per la fruizione della realtà mista (Barbera, 2023). Entro il 2024 è prevista anche l'uscita di altri quattro visori per l'uso domestico, uno *standalone*, due per la VR e uno per la realtà mista (Barbera, 2022).

### 3. *Il concetto di presenza*

Secondo quanto detto finora, grazie alla VR siamo in grado di esperire mondi immateriali ma plausibili, pur non essendo e non considerandoli necessariamente come “reali”. Questo è possibile grazie al fenomeno della presenza (Pallavicini, 2020). Il concetto entra nel dibattito scientifico nel 1992 quando Thomas Sheridan e Thomas Furness usano il termine “telepresenza” nel titolo di una nuova rivista sulla VR nelle teleoperazioni (Pallavicini, 2020). Il termine originale di telepresenza si riferiva al “senso di essere fisicamente presente con un oggetto virtuale in una posizione remota attraverso l’interazione con il teleoperatore” (Minsky, 1980). Quando il significato del termine viene ampliato anche ai sistemi di VR, viene anche coniato il nuovo concetto di presenza (Pallavicini, 2020).

In generale, la presenza è la risposta psicologica e soggettiva dell’utente all’interno di sistemi di VR, e si differenzia dall’immersione poiché essa è il livello oggettivo di fedeltà sensoriale di un sistema di VR (Pallavicini, 2020). L’immersione è dunque determinata dal *software* e dagli *hardware* utilizzati dal sistema, e da altri fattori tecnici quali la qualità dell’immagine, l’aggiornamento e la frequenza dei fotogrammi, ma anche la dimensione del campo visivo (Pallavicini, 2020). Secondo alcuni autori, il livello di immersione dipende inoltre dal realismo sensoriale, cioè il grado con cui le informazioni sensoriali della VR corrispondono a quelle percepite nel mondo reale, e dal realismo dell’interazione, ossia il grado con cui è possibile riprodurre le interazioni reali all’interno del sistema di VR (Pallavicini, 2020).

Come indicato da Pallavicini (2020, p. 27), esistono diverse forme di presenza nella VR:

- Presenza spaziale: sensazione soggettiva di trovarsi all’interno di un mondo virtuale, dove si perde la consapevolezza dell’utilizzo della tecnologia come *medium*
- Presenza sociale: sensazione di stare con qualcun altro all’interno dell’ambiente virtuale, particolarmente rilevante nel caso di ambienti virtuali condivisi da più utenti
- Auto-presenza: modello mentale che gli utenti hanno di sé all’interno del mondo virtuale

Durante l’esperienza di VR la sensazione soggettiva di presenza può essere rotta da diversi stimoli: sintomi di *cybersickness*, latenze nei fotogrammi (*lag*), rumori esterni, lo squillo di un telefono. Inoltre, per aumentare il senso di presenza è utile che l’ambiente virtuale abbia un sufficiente campo visivo: se è insufficiente, l’utente può essere distratto dagli stimoli del mondo esterno, e per evitarlo è consigliabile un visore che si adatti e aderisca bene al viso (Kirwan, 2016).

Nel corso del tempo, si sono susseguite numerose teorie per concettualizzare il fenomeno della presenza nella VR, distinguibili in due tipologie modelli, quelli descrittivi e quelli strutturali (Pallavicini, 2020). I modelli descrittivi si focalizzano sul delineare le componenti della presenza,

mentre quelli strutturali si concentrano su come viene generato il fenomeno (Pallavicini, 2020). Alternativamente, la presenza è stata concettualizzata come:

- risposta umana all'immersione sensoriale: la presenza dipende dalle caratteristiche tecniche e dal livello di fedeltà sensoriale (Slater, Wilbur, 1997; Slater, 2003)
- attenzione localizzata sul mondo virtuale: la presenza dipende dalla capacità del mondo virtuale di catturare l'attenzione dell'utente, che quando viene spostata sull'ambiente virtuale comporta una rottura della sensazione di presenza (Salinäs, 2002; Waterworth, Waterworth, 2003; Kim, & Biocca, 2006)
- possibilità d'azione: la presenza dipende dalla possibilità di muoversi all'interno del mondo virtuale (Schubert et al., 2001; Lee, 2004; Riva, Waterworth, Waterworth, & Mantovani 2011)
- costruzione delle caratteristiche del Sé: la presenza è composta da tre diversi livelli corrispondenti ai tre livelli del Sé teorizzati da Damasio (proto-presenza, presenza nucleare e presenza estesa) (Riva, Waterworth, & Waterworth, 2004)

Quando un'elevata sensazione di presenza si combina con uno stato emozionale positivo dell'utente, è possibile che egli sperimenti uno stato definito esperienza di flusso, nella quale a un elevato livello di partecipazione ne consegue anche un elevato di piacevolezza e soddisfazione (Pallavicini, 2020). Dunque, la presenza è un fattore cruciale sia la soddisfazione nei confronti dell'esperienza nell'ambiente virtuale, ma anche per l'efficacia delle applicazioni di questa nuova tecnologia nel campo della psicologia, dal trattamento, alla diagnosi, alla ricerca; risulta dunque fondamentale conoscere come valutarla (Pallavicini, 2020; Kirwan, 2016).

Attualmente, i principali metodi di misurazione riguardano l'osservazione della risposta comportamentale, l'utilizzo di questionari e registrazione della risposta fisiologica (Pallavicini, 2020). L'osservazione della risposta comportamentale, per esempio un cambiamento nella postura dell'utente a seguito di determinati stimoli o eventi virtuali, si basa sull'idea che se l'utente si comporta come se fosse in un ambiente reale, allora sta sperimentando un elevato livello di presenza (Pallavicini, 2020). Invece, tra i questionari validati finora si ritrovano: *Ingroup Presence Questionnaire* (IGP), *Slate-Usuh-Steed (SUS) Presence Questionnaire*, e il *Presence Questionnaire* (Pallavicini, 2020). Il principale limite di queste misure riguarda l'attendibilità e la loro intrinseca circolarità metodologica: la domanda stessa sulla sensazione di presenza porta alcuni utenti a riferire di aver percepito il fenomeno (Pallavicini, 2020). Di conseguenza, la misurazione degli indici fisiologici durante l'esperienza di VR rappresenta una valida alternativa per superare questi limiti, e misurare dal punto di vista dell'attivazione del sistema nervoso centrale (SNC) sia la sensazione di



presenza, ma anche l'attivazione emozionale dell'utente (Pallavicini, 2020). L'idea di fondo è che se le risposte fisiologiche dell'utente registrate durante un'esperienza di VR sono simili a quelle che si registrano nella realtà fisica, allora l'utente sta sperimentando un elevato livello di presenza (Pallavicini, 2020). Le risposte fisiologiche registrate più di frequente sono: la conduttanza cutanea, la frequenza cardiaca (HRV, BPM), la tensione muscolare, il tracciamento oculare e l'attività neurale (onde alpha, onde beta) (Pallavicini, 2020).

#### 4. *Il modello neuroscientifico della realtà virtuale*

L'uso della VR nell'ambito dei disturbi mentali è legato al concetto di presenza appena descritto: il fatto di percepirsi all'interno dell'ambiente virtuale rende possibile l'utilizzo di questa tecnologia come strumento clinico. Una metanalisi, infatti, dimostra l'associazione tra livello percepito di presenza e sintomatologia ansiosa in una terapia d'esposizione basata sulla VR (Ling, Nefs, Morina, Heynderickx, & Brinkman, 2014). La VR può essere quindi descritta come un "sistema immaginativo avanzato", capace di indurre esperienze ed emozioni (Vincelli, 1999). Tuttavia, la presenza è necessaria ma non sufficiente per giustificare l'efficacia dei trattamenti basati sulla VR (Price & Anderson, 2007). Riva, Wiederhold e Mantovani (2019) suggeriscono che tale efficacia dipenda dal fatto che la VR condivida con il cervello lo stesso meccanismo di base, cioè l'incorporazione delle simulazioni (*embodied simulations*). Secondo l'ipotesi del *coding* predittivo, il nostro cervello mantiene attivamente un modello interno, o simulazione, del proprio corpo e dello spazio che lo circonda, con l'obiettivo di fare delle previsioni sugli input sensoriali e minimizzare gli errori o "sorprese" (Friston, Daunizeau, & Kilner, 2010; Friston, 2012; Clark, 2013). Tale simulazione o modello interno presenta due caratteristiche principali: in primo luogo, la simulazione del corpo e dello spazio ne include necessariamente una delle esperienze senso-motorie, quindi delle informazioni viscerali (enterocettive), motorie (proprioceettive) e sensoriali; in secondo luogo, la simulazione di corpo e spazio prevede anche l'attivazione di reti neurali multimodali grazie alle quali è possibile fare altre simulazioni e previsioni (Friston, Daunizeau, & Kilner, 2010; Friston, 2012; Clark, 2013). Riva, Wiederhold e Mantovani (2019) specificano, inoltre, che questo approccio vale sia per le azioni che per le emozioni.

La VR funziona in una maniera simile: l'esperienza in VR cerca di prevedere le conseguenze sensoriali dei movimenti dell'utente grazie ai *tracker* e agli altri sensori di input, e per fare questo il sistema di VR deve prevedere un modello (simulazione) del nostro corpo e dello spazio che lo circonda (Riva, Wiederhold & Mantovani, 2019). Detto altrimenti, il sistema VR deve simulare il nostro corpo e lo spazio: perché l'esperienza possa essere realistica, la simulazione deve essere simile

a quella del nostro cervello e quanto più lo sarà, tanto più l'utente avvertirà la sensazione di presenza nell'ambiente virtuale (Riva, Wiederhold & Mantovani, 2019).

Dunque, secondo quanto detto finora, il cervello genera delle simulazioni multisensoriali per predire gli imminenti eventi sensoriali esterni o interni al corpo, e predire l'azione più conveniente da attuare per gestirli. Moseley, Gallace e Spence (2012) suggeriscono che tali simulazioni sono integrate nella matrice corporea, una rappresentazione grossolana e multisensoriale del corpo e dello spazio che lo circonda: secondo gli autori, la matrice corporea sarebbe dunque costituita da segnali predittivi *top-down* integrati con le simulazioni multisensoriali (viscerali e motorie) degli eventi sensoriali percepiti. La matrice corporea definisce, inoltre, dove è presente il Sé (generalmente, nel corpo) (Serino et al., 2018). Di conseguenza, proprio in virtù della soggettiva sensazione di presenza, i sistemi di VR possono essere considerati una tecnologia incorporata (*embodied technology*), per la loro capacità di modificare le esperienze di incorporazione degli utenti (Riva, 2008). Secondo Giuseppe Riva (2008), gli utenti all'interno di uno scenario di VR possono esplorare l'ambiente virtuale come se fossero circondati da esso (esperienza di incarnazione) oppure percependo il proprio *avatar* come fosse il proprio corpo (incorporazione o *embodiment*). In questa prospettiva, la VR sarebbe capace di "ingannare" il meccanismo di *coding* predittivo del nostro cervello generando la sensazione di presenza in un corpo e in ambiente virtuale, facendo percepire come reale ciò che non lo è formalmente (Riva, Wiederhold & Mantovani, 2019).

Il legame tra matrice corporea e simulazioni è utile per spiegare il potenziale clinico della VR: la matrice corporea integra il corpo sia al livello psicologico che a livello omeostatico, attraverso la supervisione delle risorse cognitive e psicologiche necessarie per tutelare il corpo e lo spazio intorno ad esso (Moseley, Gallace, & Spence, 2012; Finotti, Migliorati, & Costantini, 2015). Nello specifico, la matrice corporea gioca un ruolo molto importante nei processi cognitivi elevati come motivazione, emozioni, cognizione sociale (Maister, Sebanz, Knoblich, & Tsakiris 2013; Maister, Slater, Sanchez-Vives, & Tsakiris, 2015; Tsakiris, 2017), mentre esercita una modulazione sensoriale *top-down* sui meccanismi psicofisiologici come il sistema immunitario (Finotti & Costantini, 2016). Infatti, è stato suggerito che disfunzioni nella matrice corporea siano implicate nella psicopatologia e nelle condizioni psichiatriche, e se ciò fosse vero, la VR sarebbe il fulcro di un nuovo campo di ricerca trans-disciplinare, la medicina incarnata (*embodied medicine*), avente l'obiettivo di alterare la matrice corporea per migliorare la salute e il benessere degli utenti (Riva, 2008; Riva, 2016; Riva, Serino, Di Lerna, Pavone, & Dakanalis, 2017). Secondo Riva (2022), la VR è capace di alterare la matrice corporea secondo tre differenti modi:

- *synthetic embodiment*: sostituire i contenuti corporei multisensoriali con uno sintetico, come accade nella strategia dello scambio di corpo

- *mindful embodiment*: ristrutturare i contenuti corporei multisensoriali attraverso una riorganizzazione, agendo sulla consapevolezza corporea (per esempio usando il *biofeedback*)
- *augmented embodiment*: aumentando i contenuti corporei multisensoriali alterando o estendendone i limiti (per esempio attraverso biosensori o sensori aptici)

Attualmente, sono già utilizzate nella pratica clinica due tecniche mutuata dalla medicina incarnata, lo scambio di corpo e lo spostamento di prospettiva, descritte successivamente nel paragrafo in merito al trattamento dei disturbi del comportamento alimentare.

##### 5. *La realtà virtuale come strumento diagnostico nei disturbi mentali*

Sebbene l'applicazione della VR nell'ambito del trattamento sia più diffusa, è possibile utilizzarla anche per assistere i clinici nella fase della valutazione e nella diagnosi di diversi disturbi mentali. In questo ambito, la maggior parte degli studi propone uno scenario virtuale di diversa natura a partecipanti di controllo e partecipanti sperimentali o pazienti, misurando in contemporanea variabili psicofisiologiche e/o psicologiche. In questo e nel prossimo paragrafo verranno passati in rassegna i disturbi più rilevanti ai fini del presente elaborato, includendo, dunque, disturbi d'ansia e disturbi dell'umore, disturbi neurodegenerativi e demenze, disturbi del comportamento alimentare e disturbi psicotici.

I disturbi d'ansia e i disturbi correlati sono quelli più vastamente indagati (Wiebe et al., 2022). Per esempio, nell'ambito delle fobie specifiche vengono spesso valutate variabili come l'ansia percepita e gli indici fisiologici (conduttanza cutanea e frequenza cardiaca) durante l'esposizione a scenari con elementi fobigeni. In due studi clinici randomizzati che hanno utilizzato lo stesso campione, un gruppo veniva sottoposto a una sessione di stimolazione magnetica transcranica (*Transcranial Magnetic Stimulation, TMS*) a livello della corteccia prefrontale, mentre l'altro gruppo veniva assegnato a una condizione di controllo senza TMS (Deppermann et al., 2016; Notzon et al., 2015). In seguito, i due gruppi venivano esposti a uno scenario virtuale contenente uno stimolo fobigeno (un ragno), ottenendo maggiori livelli di ansia e disgusto, frequenza cardiaca e conduttanza cutanea nel gruppo di adulti con aracnofobia rispetto al gruppo di controllo, senza che la TMS modificasse le variabili psicologiche e psicofisiologiche (Notzon et al., 2015). Inoltre, in un altro studio riguardante l'aviofobia i risultati rilevavano una più ampia conduttanza cutanea nel gruppo di partecipanti con aviofobia esposti a uno scenario virtuale ambientato su un aereo (Wiederhold, Jang, Kim, & Wiederhold, 2002).

Nell'ambito del disturbo da attacchi di panico, invece, la ricerca di Neueder, Andreatta, e Pauli (2019) metteva in luce elevati livelli di attivazione e di ansia all'interno del gruppo dei pazienti rispetto al gruppo di controllo. Tuttavia, un'altra ricerca comparava l'orientamento spaziale di pazienti con tale

disturbo in comorbidità con agorafobia e controlli sani in un ambiente virtuale senza rilevare differenze nella prestazione, ma solo nel grado di *cybersickness* riportato (più elevato nel gruppo sperimentale) (Viaud-Delmon, Warusfel, Seguelas, Rio, & Jouvent, 2006).

Gli studi che indagano il disturbo d'ansia sociale generalmente espongono i partecipanti a uno scenario virtuale che comporta interazioni sociali o una *performance* pubblica. Individui con un elevato livello di ansia sociale mostravano, rispetto al gruppo di controllo, una prestazione più scarsa in un compito di conversazione pubblica virtuale, maggiori livelli di stress e ansia, un più ampio riflesso di *startle* quando la platea virtuale puntava gli occhi su di loro, e meno contatto visivo con essa (Cornwell, Heller, Biggs, Pine & Grillon, 2011; Kim et al., 2018). Inoltre, nello studio di Lange e Pauli (2019) i partecipanti con alti livelli di ansia sociale evitavano gli *avatar* in misura notevolmente superiore rispetto a chi presentava livelli inferiori.

Nella *review* sistematica di Wiebe et al. (2022) è stato identificato solo uno studio di valutazione dei sintomi afferenti all'ansia generalizzata (*Generalized Anxiety Disorder*, GAD) (Guitard et al., 2019). Tale studio è stato condotto attraverso il *CAVE* esponendo i partecipanti a uno scenario neutro, uno scenario catastrofico standardizzato, e uno catastrofico personalizzabile secondo l'immaginazione del partecipante (Guitard et al., 2019). I partecipanti hanno riportato livelli di ansia maggiori durante entrambi gli scenari catastrofici rispetto allo scenario neutrale, ma non è stata evidenziata nessuna differenza tra lo scenario catastrofico standardizzato e quello personalizzato (Guitard et al., 2019).

Nel disturbo da disturbo post-traumatico da stress (*Post Traumatic Stress Disorder*, PTSD), invece, gli ambienti di VR sono stati utilizzati per presentare stimoli riguardanti il trauma e registrare diverse risposte fisiologiche: sono state riportate alterazioni significative nella conduttanza cutanea e nella frequenza cardiaca sia tra i partecipanti con formale diagnosi di PTSD sia tra coloro con sintomi sottosoglia (Costanzo et al., 2014; Maples-Keller et al., 2019; Roy et al., 2013).

Nel caso del disturbo ossessivo compulsivo (DOC), van Bennekom, de Koning, Gevonden, Kasanmoentalib e Denys (2021) hanno proposto un gioco in VR a pazienti e partecipanti di controllo registrando contemporaneamente l'attivazione psicofisiologica e le risposte emotive, riscontrando che i pazienti presentavano livelli superiori di ansia e compulsioni elicitate dall'ambiente virtuale, e una significativa riduzione del disagio a seguito della messa in atto delle compulsioni virtuali.

I disturbi dell'umore, e nel particolare il DDM, sono stati poco indagati attraverso i sistemi di VR nell'ambito della loro valutazione: infatti, la *review* sistematica di Wiebe et al. (2022) ha identificato solo due studi che valutavano entrambi i processi cognitivi nel DDM. Cornwell e colleghi (2010) hanno condotto una magnetoencefalografia (MEG) su tutto il capo a 19 pazienti con DDM e 19 controlli sani durante lo svolgimento del labirinto acquatico di Morris in VR, nel quale si chiedeva ai partecipanti di trovare una piattaforma nascosta e una visibile. I risultati mostravano una prestazione

più scarsa dei pazienti depressi nella ricerca spaziale della piattaforma nascosta e, inoltre, emergeva dalla MEG una minore attivazione dell'ippocampo anteriore e delle cortecce para-ippocampali. Ancora, nello studio di Gould e colleghi (2007) i 30 pazienti depressi ottenevano una prestazione peggiore rispetto ai partecipanti sani in un compito di memoria spaziale all'interno di uno scenario virtuale raffigurante l'ambientazione di un romanzo.

Camacho-Conde et al. (2021), invece, hanno proposto il *Nesplora Aquarium* virtuale, un compito a prestazione continua (*Continuous Performance Task*, CPT) per valutare le risorse attentive, a pazienti con DDM o disturbo d'ansia e partecipanti di controllo. I risultati hanno evidenziato una differenza significativa solo tra il gruppo di pazienti con DDM e il gruppo di controllo in relazione alla velocità di processamento visivo in assenza di distrazioni, e durante l'esecuzione del primo compito duale. Inoltre, sono state rilevate differenze significative tra gruppi nella dimensione dell'attivazione dell'attenzione, ma non nell'attenzione sostenuta e nell'inibizione del controllo nel CPT.

Più vasta è la letteratura che riguarda i disturbi del comportamento alimentare (DCA), nella quale gli studi sulla loro valutazione si concentrano maggiormente sulle differenze tra le risposte a stimoli riguardanti il cibo virtuale in pazienti e partecipanti sani, caratterizzate da maggior ansia e depressione riferite, distorsione dell'immagine corporea e insoddisfazione corporea (Ferrer-Garcia & Gutiérrez-Maldonado, 2011; Gutiérrez-Maldonado, Ferrer-Garcia, Caqueo-Urizar, & Letosa-Porta, 2006). In uno studio clinico randomizzato (*Randomized Control Trial*, RCT) è stata valutata la distanza interpersonale in un paradigma *stop-distance* basato sulla VR ottenendo che pazienti adulte con DCA ponevano maggiore distanza interpersonale con gli *avatar* rispetto ai partecipanti sani, e che entrambi i gruppi si tenevano più distanti da *avatar* sopra o sottopeso, rispetto ad *avatar* normopeso (tendenza più marcata nel gruppo sperimentale) (Welsch, Hecht, Kolar, Witthoft & Legenbauer, 2020). Un'altra ricerca si è focalizzata sulla memoria spaziale, trovando che le pazienti con anoressia nervosa (AN) mostravano abilità spaziali più scarse rispetto ai partecipanti sani (Cipolletta et al., 2017). Ancora, alcuni studi hanno valutato i disturbi dell'immagine corporea attraverso gli *avatar* virtuali: nello studio di Provenzano e colleghi (2019) veniva chiesto alle pazienti di scegliere il corpo ideale sulla base di 3 *avatar*, il primo fedele al loro corpo per peso e forma, il secondo e terzo sotto o sopra peso rispetto al loro peso. I risultati mettevano in luce una maggiore insoddisfazione corporea nelle pazienti, dedotta dalla tendenza a scegliere l'*avatar* più magro (Provenzano et al., 2019). Ancora, l'obiettivo dello studio di Porras-Garcia et al. (2020) era valutare la fattibilità dell'utilizzo della VR come supporto alla diagnosi di AN osservando variabili emotive e cognitive. A tal fine, sono state analizzate le risposte di 30 pazienti con diversi livelli di insoddisfazione corporea dopo aver indotto la *full-body illusion* (la sensazione che l'*avatar* sia il proprio corpo) attraverso una stimolazione visuo-motoria e visuo-tattile (Porras-Garcia et al., 2020). Venivano in seguito misurate alcune

variabili come la paura di prendere peso, l'ansia corporea e i *bias* di attenzione verso stimoli che riguardavano il corpo, il peso o nessuno dei due, ottenendo che, rispetto al gruppo di partecipanti sani, le pazienti ponevano maggiore attenzione agli stimoli riguardanti corpo e peso e sperimentavano la *full-body illusion* in livelli inferiori (Porrás-García et al., 2020).

La VR è stata utilizzata spesso anche nell'ambito della valutazione cognitiva delle demenze, specie nella malattia di Alzheimer, di Parkinson e del disturbo cognitivo lieve (*Mild Cognitive Impairment*, MCI). Alcuni studi hanno messo a confronto individui malati di Alzheimer e individui con MCI in un compito di navigazione spaziale basato sulla VR, riscontrando che: entrambi i gruppi di pazienti ottenevano prestazioni peggiori rispetto al gruppo di controlli sani (da Costa et al., 2021; Morganti, Stefanini, & Riva, 2013), e che le abilità di navigazione spaziale utilizzate dai pazienti nell'ambiente virtuale erano correlate fortemente alle loro abilità nell'ambiente reale (Cushman, Stein, & Duffy, 2008). Oltre la navigazione spaziale, altri studi si sono focalizzati sui deficit di memoria dei pazienti con MCI e Alzheimer: uno studio di Sauzéon e colleghi (2016) ha utilizzato il *VR Human Object Memory for Everyday Scenes Test*, uno scenario virtuale con l'obiettivo di valutare la memoria episodica e le FE attraverso alcuni test neuropsicologici, ottenendo che ben discriminasse anziani sani da pazienti con Alzheimer. Un diverso studio proponeva una serie di compiti di navigazione e memorizzazione all'interno di una città virtuale a pazienti malati di Alzheimer con sintomi lievi e a partecipanti sani, riscontrando una prestazione inferiore in un compito di memoria prospettica tra i pazienti (Lecouvey et al., 2019). Invece, una ricerca di Serino, Morganti, Di Stefano e Riva (2015) rilevando che pazienti con MCI con amnesia e pazienti con Alzheimer mostravano deficit mnestici differenti in un paradigma di memoria spaziale basato su VR. I risultati di uno studio di Seo, Kim, Oh, Ryu e Choi (2017), inoltre, indicavano che la valutazione basata su VR delle abilità cognitive globali discriminasse meglio tra pazienti con MCI e partecipanti sani rispetto ai questionari standard di *assessment*. Un'altra serie di studi si è concentrata sulle abilità funzionali dei pazienti con malattia di Parkinson: per esempio, uno studio ha proposto a pazienti affetti da tale malattia in comorbilità o senza MCI una breve valutazione delle capacità funzionali in un ambiente virtuale, riscontrando una prestazione caratterizzata da un maggior numero di errori e tempi di completamento superiori nei pazienti che soffrivano di entrambi i disturbi (Turner, Atkins, & Keefe, 2021).

Rispetto a quanto accade per altre patologie, i disturbi psicotici sono stati vastamente studiati con sistemi di VR per esplorare i meccanismi e i processi psicologici sottostanti al loro sviluppo e mantenimento (Valmaggia et al., 2016; Rus-Calafell, Garety, Sason, Craig, & Valmanaggia, 2018). La VR è stata utilizzata per valutare i *deficit* nella memoria e nelle FE nei pazienti con schizofrenia: uno studio di Fajnerová e colleghi (2014) ha sottoposto il *virtual Four Goals Navigation (vFGN)*, una versione virtuale del labirinto acquatico di Morris, a un gruppo di pazienti dopo il primo episodio di

schizofrenia e un gruppo di controlli sani, trovando che il *vFGN* discriminasse efficacemente i due gruppi. Ancora, è stato dimostrato che gli ambienti virtuali, nel caso specifico un supermercato nel quale i pazienti avevano il compito di fare la spesa, sono predittivi del comportamento dei pazienti nella vita quotidiana e dunque possono essere utilizzati per valutare le abilità sociali e cognitive dei pazienti con disturbi psicotici (Greenwood, Morris, Smith, Jones, Pearman & Wykes, 2016). Come si vedrà meglio nel paragrafo successivo, in uno studio di Freeman et al. (2014), l'ideazione paranoide può essere elicitata, e dunque studiata e trattata, dagli *avatar* in una varietà di contesti virtuali differenti, dai *pub*, alle librerie, alle vie cittadine (Rus-Calafell, Garety, Sason, Craig, & Valmanaggia, 2018).

In definitiva, sebbene la VR sia maggiormente utilizzata per il trattamento, è stata ben implementata per la valutazione e il supporto alla diagnosi di alcuni disturbi, tra i quali i disturbi psicotici, le fobie specifiche e il disturbo d'ansia sociale (Wiebe et al., 2022). Inoltre, i risultati sono promettenti anche nell'ambito del DOC, dei DCA, delle demenze, e del disturbo da attacchi di panico (Wiebe et al., 2022). Per quanto riguarda DDM, GAD e PTSD, gli studi sono ancora insufficienti per stabilire l'efficacia degli scenari virtuali nella valutazione delle rispettive sintomatologie (Wiebe et al., 2022).

#### 6. *La realtà virtuale come strumento per il trattamento dei disturbi mentali*

Negli ultimi decenni, la VR è stata utilizzata come strumento per il trattamento di numerosi disturbi mentali, a partire dai disturbi d'ansia (Carl et al., 2019) e disturbi relati, fino ad arrivare ai DCA e alle psicosi. Una metanalisi di RCT condotta da Turner e Casey (2014) dimostra che gli interventi basati sulla VR sono efficaci nel migliorare disturbi psicologici, sindromi e comportamenti: tali interventi, infatti, presentano un effetto statistico grande quando comparati con l'assenza di intervento, e un effetto moderato quando comparati con un intervento attivo di controllo. Tra i disturbi mentali trattati con l'ausilio della VR, anche in questo caso l'ambito applicativo più esplorato è quello dei disturbi d'ansia, nei quali è utilizzata efficacemente per il trattamento di fobie specifiche come l'aracnofobia (Côté & Bouchard, 2005; Hinze et al., 2021) o l'aviofobia (da Costa, Sardinha & Nardi, 2008; Ferrand, Ruffault, Tytelman, Flahault & Nègovanska, 2015), disturbo da attacchi di panico, disturbo d'ansia sociale e GAD. Infatti, la VR viene applicata in una particolare forma di terapia dell'esposizione, ossia la *Virtual Reality Exposure Therapy* (VRET), utile nel caso di fobie, ansia sociale e attacchi di panico: come nella modalità classica, l'utente viene esposto gradualmente allo stimolo ansioso nell'ambiente virtuale, con il vantaggio di poter esperire anche situazioni difficili da attuare nell'ambiente reale (per esempio volare) proponendo uno scenario altamente personalizzabile e controllabile da parte del terapeuta, nonché immersivo e realistico per il paziente, e con costi ridotti (Pallavicini, 2020). Per esempio, nel caso di VRET per l'aracnofobia, lo scenario può prevedere

inizialmente la presenza di un ragno in un angolo del muro lontano dall'utente, o all'interno di una scatola trasparente (Kirwan, 2016). Nello studio di Côté e Bouchard (2005) i partecipanti venivano sottoposti a 5 sessioni settimanali di VRET, al termine delle quali mettevano in atto minori comportamenti di evitamento e minore attivazione psicofisiologica in risposta a un compito di *Stroop* emotivo, dimostrando che il trattamento era stato efficace terapeuticamente. Nel caso di un trattamento per l'aviofobia, l'ambiente virtuale può essere personalizzato partendo dai controlli di sicurezza nell'aeroporto, o direttamente dalla fase di decollo se i passaggi iniziali di routine in aeroporto non causano disagio al paziente (Kirwan, 2016). Per esempio, per tale disturbo il gruppo di ricerca di Fehribach e colleghi (2021) ha utilizzato la VR nel *ZeroPhobia: Aviophobia*, un trattamento basato su app per smartphone da utilizzare con un rudimentale visore, composto da 6 moduli divisi settimanalmente, con interventi di psicoeducazione, terapia cognitivo-comportamentale e VRET.

Per quanto riguarda l'ansia sociale, la VR è entrata come supporto nel suo trattamento sia in termini di terapia cognitivo-comportamentale basata sulla VR sia in termini di VRET: lo stimolo da proporre al paziente per l'esposizione può essere una conferenza o un auditorium per imparare a gestire la paura di parlare in pubblico (Harris, Kemmerling, North, 2002), mentre nel disturbo da attacchi di panico si possono utilizzare ambienti come tunnel, ascensore o una piazza (Pitti et al., 2008; Maples-Keller, Bunnell, & Kim, 2017). La possibilità di costruire ambienti virtuali corrispondenti al proprio stimolo ansiogeno è di fondamentale importanza anche per il trattamento del PTSD: per esempio, la VR è stata applicata alla cura dei veterani di guerra (McLay et al., 2011; Rothbaum et al., 2014). Il programma *Virtual Iraq/Afghanistan* è costituito da diversi ambienti caratterizzati da deserti o città, volti a ricordare gli scenari bellici esperiti dai soldati americani durante queste guerre (Gerardi, Rothbaum, Ressler, Heekin, & Rizzo, 2008; Rizzo et al., 2010). Inoltre, la VR per il PTSD è stata utilizzata anche nel trattamento di vittime di disastri naturali, e incidenti automobilistici, ma anche per l'attentato alle Torri Gemelle dell'11 settembre 2001 (Beck, Palyo, Winer, Schwagler & Ang, 2007; Difede et al., 2007; Pallavicini, 2020).

L'utilizzo della VR per il trattamento della GAD è invece più complesso, poiché la peculiarità di tale disturbo è una preoccupazione riferita a numerose situazioni e l'utilizzo di un unico scenario standard potrebbe non essere conforme al vissuto dei singoli pazienti (Pallavicini, 2020). Di conseguenza, in questo campo la VR è stata sfruttata per insegnare al paziente tecniche di rilassamento ma anche per sedute di *biofeedback* (Pallavicini, 2020). In questo senso, il progetto europeo INTREPID, finalizzato allo sviluppo di programmi di *biofeedback* virtuali, prevedeva tre scenari virtuali (una spiaggia, una cascata, e un falò) nei quali la risposta cardiaca era associata a un cambiamento nell'ambiente, come l'aumento dell'intensità del falò all'aumentare del battito, o l'annuvolamento del cielo nello scenario della spiaggia (Repetto et al., 2009).



L'uso della VR nel trattamento del DOC è meno diffuso, ma sostanzialmente prevede, come nel caso dei disturbi d'ansia, l'esposizione a uno stimolo che elicitava la compulsione. Per esempio, in uno studio di Laforest et al., (2016) si esponevano 3 pazienti a uno scenario virtuale contaminato, un bagno pubblico, e a uno neutro per 12 settimane: alla fine del trattamento i pazienti riferivano livelli di ansia significativamente inferiori, sebbene al *follow-up* di 8 mesi questo risultato non si sia mantenuto.

Gli interventi basati su VR per i disturbi depressivi sono ancora esigui numericamente, sebbene siano in costante crescita: tuttavia, in letteratura gli studi più comuni non prendono in considerazione la patologia in sé, ma valutano piuttosto la presenza di sintomi depressivi nell'ambito di altri disturbi, come nel PTSD, nei DCA e soprattutto in quelli ansiosi. La metanalisi di Freeman et al. (2017) segnala solo due studi di fattibilità che adoperano sistemi di VR immersivi in relazione alla depressione in piccolo campione di partecipanti che, terminato il trattamento, presentano una diminuzione dei sintomi depressivi (Shah, Torres, Kannusamy, Chng, He, & Klainin-Yobas, 2015; Falconer et al., 2016). Uno di questi è lo studio di Falconer e collaboratori (2016), condotto usando un sistema immersivo di VR con partecipanti depressi nel quale veniva presentato uno scenario di 8 minuti durante il quale avevano il compito di comportarsi in maniera compassionevole nei confronti di un *avatar* virtuale, e in seguito esperivano questo comportamento in terza persona dal proprio *avatar*. Dopo 3 ripetizioni di questo scenario, i partecipanti mostravano una riduzione significativa dei sintomi depressivi e nel livello di autocritica, nonché un aumento significativo dell'auto-compassione, sia al termine del trattamento che nel *follow-up* di 4 settimane (Falconer et al., 2016). Inoltre, 4 partecipanti su 15 hanno mostrato un miglioramento clinicamente significativo (Falconer et al., 2016). Lo studio di Shah, Torres, Kannusamy, Chng, He, e Klainin-Yobas (2015), invece, ha validato un programma di gestione dello stress in pazienti affetti da un disturbo dell'umore unipolare o bipolare, caratterizzato da una fase di psicoeducazione in vivo e dalla visione in VR di alcuni filmati rilassanti: i risultati mostravano una riduzione significativa dei sintomi di stress, depressione e ansia sebbene non siano state registrate variazioni significative nelle misure psicofisiologiche prese in esame. Un'ulteriore metanalisi condotta da Fodor, Cotet, Cuijpers, Szamoskozi, David e Cristea (2018) ha dimostrato che gli interventi basati sulla VR per le condizioni di ansia e depressione producono risultati migliori rispetto alle condizioni di controllo, senza però produrre effetti sul tasso di abbandono del trattamento.

Altri studi hanno ottenuto risultati incoraggianti nel ridurre i sintomi depressivi attraverso gli *exergames* (unione dei termini *exercise* e *gaming*), ovvero programmi di gioco virtuale composti da esercizi fisici: nello specifico, i risultati della metanalisi di Zeng, Pope, Lee e Gao (2018) hanno rilevato una diminuzione della fatica e della tensione percepite, della sintomatologia ansiosa, insieme a un aumento dell'energia e del piacere nello svolgere le attività quotidiane. Inoltre, due studi hanno

indagato il ruolo dell'attivazione comportamentale basata sulla VR nei pazienti depressi, trovando che questo trattamento fosse più efficace del trattamento standard nel ridurre la severità dei sintomi depressivi in pazienti adulti con DDM (Paul, Bullock, & Bailenson, 2022), e ottenendo una correlazione positiva tra aumento del livello dell'attività e diminuzione dei sintomi (Colombo, Suso-Ribera, Ortigoza-Beltrán, Fernández-Alvarez, Garcia-Palacios, & Botella, 2022). In modo simile, due studi hanno ottenuto risultati incoraggianti nel migliorare sintomi depressivi, controllo motorio e equilibrio in anziani con depressione e pazienti con dolore cronico (House et al., 2016; Yang, Lee, & Kim, 2017).

Nella *review* sistematica di Wiebe et al. (2022) sono stati inclusi tre diversi RCT che esaminavano l'efficacia di un giardino virtuale, appassito nelle prime fasi dell'interazione con lo scenario e impostato per fiorire mano a mano che il paziente svolgeva semplici compiti, con l'obiettivo di potenziare l'auto-efficacia e ridurre la sensazione di impotenza. Questo paradigma è stato utilizzato con lo scopo di diminuire la severità della depressione in pazienti anziane (Szczepańska-Gieracha, Cieslik, Serweta, & Klajs, 2021), in pazienti con coronopatie (Szczepańska-Gieracha, Jozwik, Cieslik, Mazurek, & Gajda, 2021) e malattia polmonare ostruttiva cronica (Rutkowski, Szczegielniak, & Szczepańska-Gieracha, 2021). Nello studio pilota di Habak e colleghi (2020) veniva proposto uno scenario virtuale della durata di 10 minuti a un campione di 79 partecipanti senza formale diagnosi di depressione: inizialmente l'ambiente virtuale era spoglio e vuoto, ma i partecipanti potevano modificarlo attraverso l'interazione con porte e finestre, che potevano aprirsi mostrando paesaggi spettacolari (Alpi, deserti, foreste...) con il fine di rinforzare il comportamento esplorativo con immagini positive. Al termine dello studio, i partecipanti presentavano un aumento dell'affettività positiva e un miglioramento della disperazione riferita (Habak et al., 2020). In linea con questo studio, altri due hanno trovato un legame tra comportamento esplorativo in ambienti caratterizzati da affettività positiva e diminuzione dei sintomi depressivi (Chen, Barnes-Horowitz, Treanor, Sun, Young, & Craske, 2020; Fernandez-Alvarez et al., 2021).

Il trattamento dei DCA, invece, segue le stesse premesse della VRET: infatti, i pazienti vengono esposti a un ambiente virtuale *trigger* (per esempio, un ristorante o un bar), oppure a un ambiente neutro avente stimoli associati ai comportamenti disfunzionali (Kirwan, 2016). In questo frangente, la VRET viene utilizzata per ridurre la risposta del paziente agli stimoli, attraverso la presentazione di un ambiente attentamente controllato e insegnando tecniche di gestione, resistenza e riduzione del desiderio (*cue-reactivity*) (Kirwan, 2016). Anche nel caso del trattamento con VR dei DCA le evidenze sono discordanti: infatti, dai risultati di Ledoux et al. (2013), è emerso che gli stimoli virtuali riguardanti il cibo non comportano un desiderio significativamente diverso da quello causato dalle immagini o foto, e il desiderio elicitato dal cibo reale era in ogni caso significativamente maggiore.

Tuttavia, Gorini, Griez, Petrova e Riva (2010) nel loro studio hanno dimostrato che il cibo reale e quello virtuale producevano una reazione emotiva paragonabile in pazienti con DCA, e che tale reazione era più forte di quella elicitata da immagini di cibo. Oltre la VRET che espone i pazienti con DCA agli stimoli riguardanti il cibo, la VR è stata utilizzata anche per modificare la percezione della propria immagine corporea, attraverso la manipolazione dell'*avatar* virtuale (Riva, Wiederhold & Mantovani, 2019). Un modello neuroscientifico dei DCA suggerisce che essi riflettano un deficit nell'integrazione e nel processamento dei segnali e delle rappresentazioni corporee multisensoriali (Riva & Dakanalis, 2018; Riva & Gaudio, 2018), e la VR potrebbe migliorare questa integrazione deficitaria delle informazioni corporee attraverso due strategie: lo spostamento di prospettiva e lo scambio di corpo (Riva, 2022). Nella prima strategia, l'utente ri-esperisce virtualmente una situazione negativa legata al corpo sia in prima persona che in terza persona, per esempio supportando il suo *avatar* nell'ambiente virtuale (Akhtar et al., 2017; Riva, 2011), per poi discutere con il terapeuta riguardo alle emozioni esperite. Questa strategia è risultata efficace in diversi RCT con pazienti obesi (Cesa et al., 2013; Manzoni et al., 2016). Nella seconda strategia, la VR ha l'obiettivo di indurre la *full-body illusion* in modo da modificare la rappresentazione disfunzionale del proprio corpo attraverso la manipolazione della forma o della taglia (Normand, Giannopoulos, Spanlang, & Slater, 2011; Gutiérrez-Maldonado, Wiederhold, & Riva, 2016). Tale strategia deve ancora essere approfondita per definirne l'efficacia clinica (Riva, 2022). Entrambe queste strategie sono state utilizzate anche nell'ambito del controllo del dolore di pazienti, sia quello cronico che quello acuto (Riva, Wiederhold & Mantovani, 2019). Infine, la VR è stata utilizzata nel trattamento dell'obesità attraverso alcuni *exergames*, composti da compiti motori ed esercizi fisici cardiovascolari brucia-calorie, con lo scopo di aumentare la motivazione e l'adesione all'intervento secondo un meccanismo di *feedback* e ricompense (Rizzo, Lange, Suma, & Bolas, 2011).

Invece, nell'ambito del trattamento delle demenze, la VR è stata implementata in interventi di potenziamento cognitivo, in programmi che combinavano *training* cognitivi e fisici, e in *serious games* virtuali, attività videoludiche con lo scopo di potenziare una o più funzioni cognitive (Wiebe et al., 2022). La maggior parte dei trattamenti proposti ha prodotto risultati positivi in pazienti con MCI: per esempio, un programma virtuale di potenziamento cognitivo (per esempio, andare a prendere un treno) e fisico (praticare Tai Chi virtuale) ha comportato un maggior miglioramento nella cognizione globale, nella memoria verbale, e nelle attività strumentali della vita quotidiana rispetto ai *training* cognitivi e fisici classici (Liao, Tseng, Lin, Wang, & Hsu, 2020). Ancora, a seguito di un intervento di riabilitazione cognitiva proposto da Manenti et al., (2020), i pazienti con MCI hanno riscontrato miglioramenti superiori nella memoria e nelle abilità linguistiche e visuo-costruttive rispetto ai partecipanti sottoposti al trattamento standard. Un *training* virtuale per il *problem-solving*

ha migliorato memoria, concentrazione ed equilibrio motorio in misura maggiore rispetto alla terapia tradizionale in partecipanti con MCI (Hwang & Lee, 2017). Invece, un *serious game* virtuale ha potenziato la memoria in maniera più efficace di un programma educativo non virtuale (Thapa et al., 2020). Tuttavia, un RCT di Park e colleghi (2020) ha ottenuto risultati meno incoraggiati, non ottenendo nessuna differenza tra *training* cognitivo basato su VR e lista di attesa in pazienti con MCI, sebbene il programma di potenziamento proponeva esposizioni virtuali più brevi rispetto agli studi citati in precedenza. Nell'ambito del trattamento dell'Alzheimer, un RCT ha mostrato un incremento nella cognizione globale ma non nelle FE in pazienti sottoposti a un trattamento di stimolazione cognitiva basato su VR, rispetto al trattamento standard (Oliveira et al., 2021). Un ulteriore RCT ha invece riscontrato miglioramenti nella memoria spaziale dopo un *training* di memoria spaziale in una città virtuale, ma non nelle FE (Serino et al., 2017). Infine, un RCT condotta da Kashif e colleghi (2022) con pazienti malati di Parkinson ha facilitato lo svolgimento delle attività quotidiane e delle funzioni motorie quando la terapia di routine fisica era supportata da un *training* delle funzioni motorie basato su VR.

Come affermato nel paragrafo precedente, la VR è stata utilizzata in misura ridotta nello sviluppo di interventi per i disturbi psicotici (Freeman et al., 2017). Il trattamento basato su VR di tali patologie comprende sia la VRET che altri interventi che hanno l'obiettivo di potenziare specifiche abilità come *problem-solving* o altre abilità sociali e interpersonali (Fernández-Sotos, Fernández-Caballero, & Rodriguez-Jimenez, 2020). Inoltre, la VR è stata implementata anche in un protocollo di *Cognitive Remediation Therapy* (CRT) per adulti con schizofrenia per migliorare le funzioni cognitive in maniera duratura e per generalizzare il miglioramento anche alla vita quotidiana (Wykes & Spaulding, 2011). È possibile servirsi di strumento di VR al fine di rendere il trattamento più piacevole e divertente, e di aumentare l'adesione dei pazienti allo stesso (Freeman et al., 2019).

Due studi di Freeman et al. (2016, 2014) prevedevano l'utilizzo della VR nel trattamento dei deliri di persecuzione in 30 pazienti con schizofrenia: negli scenari presentati ai partecipanti venivano manipolate caratteristiche dell'*avatar*, come l'altezza o l'etnia, in modo da manipolare anche l'autostima dei partecipanti e di conseguenza il livello di ideazione paranoide, fino alle allucinazioni uditive. Nello studio del 2014, i risultati ottenuti mettevano in luce che la terapia cognitiva basata su VR risultava essere più adeguata della VRET nel ridurre i deliri e il *distress* provato nell'ambiente reale. Tuttavia, la terapia con VR più famosa in tale ambito è l'*AVATAR Therapy*, messa in pratica per la prima volta da Craig et al. (2017), per il trattamento delle allucinazioni uditive verbali in partecipanti con schizofrenia: in questa terapia, il paziente crea l'*avatar* che corrisponde all'entità delle voci che percepisce, e nel corso delle settimane interagisce con esso. Nelle fasi iniziali, l'*avatar* utilizza un livello elevato di severità e cattiveria nel dialogo con il paziente, che viene aiutato dal

terapeuta a rispondere in maniera assertiva; tali livelli diminuiranno con il progredire delle sessioni. Dopo 12 settimane dal trattamento, l'83% dei pazienti presentava una significativa riduzione delle allucinazioni uditive in confronto al gruppo di controllo che aveva ricevuto un altro trattamento.

Dunque, sebbene siano ancora pochi gli studi pubblicati che prevedono un trattamento basato su VR per i disturbi psicotici, i risultati degli stessi sono incoraggianti (Freeman et al., 2017; Riva, 2022), con miglioramenti a breve termine nella cognizione sociale e/o nelle abilità sociali (Fernández-Sotos, Fernández-Caballero, & Rodríguez-Jimenez, 2020).

In conclusione, i sistemi di VR si sono dimostrati promettenti nel trattamento di diversi disturbi mentali: nelle fobie specifiche e nel disturbo d'ansia sociale, per esempio, la VRET ha un'efficacia pari alle terapie espositive classiche e nell'ambito delle demenze la terapia basata su VR potrebbe migliorare maggiormente i deficit cognitivi nelle malattie di Parkinson e Alzheimer, e rappresentare inoltre uno strumento con validità ecologica più elevata (Wiebe et al., 2022). In altri disturbi come i DCA e il PTSD, alcuni studi mostrano risultati positivi in termini di efficacia dei trattamenti proposti, mentre altri ottengono risultati contrastanti (Wiebe et al., 2022). Anche in questo frangente, il trattamento di DOC, GAD, del disturbo da attacchi di panico e dei disturbi dell'umore attraverso questa tecnologia è caratterizzato da un'applicazione eccessivamente recente e numericamente limitata per definire la sua efficacia clinica in confronto ai trattamenti standard (Wiebe et al., 2022).

### 3° Capitolo: La ricerca

#### 1. *Ipotesi sperimentali*

Il presente elaborato di tesi associa il tracciato elettroencefalografico a riposo ad occhi chiusi con la prestazione cognitiva di partecipanti con e senza sintomi depressivi. Nello specifico, si associa la potenza delle onde theta del tracciato EEG all'accuratezza della prestazione nei compiti neurocognitivi svolti in un ambiente di VR. Le evidenze descritte nei precedenti capitoli sostengono il legame tra onde theta e funzioni cognitive, nonché le difficoltà cognitive sofferte da individui con sintomi depressivi. In virtù di questo, si ipotizza che un aumento della potenza delle onde theta durante lo stato di riposo ad occhi chiusi sia associabile a una scarsa accuratezza nello svolgimento dei compiti neurocognitivi nel gruppo sperimentale rispetto al gruppo di controllo. Infatti, un aumento della potenza delle onde lente theta potrebbe comportare scarso controllo cognitivo, che si rifletterebbe in una prestazione più scadente nei compiti da parte dei partecipanti sperimentali. Infine, si attende un maggior numero di errori e tempi di completamento più ampi nel *Trail Making Test* versione A e B, e compito dell'*N-back*.

#### 2. *Metodo*

##### 3.2.1 *Partecipanti*

Il campione si compone di 30 studenti universitari (15 partecipanti con sintomi depressivi e 15 partecipanti di controllo), ed è stato raccolto tra coloro che hanno preso parte a due studi afferenti al progetto europeo EXPERIENCE. I partecipanti hanno ricevuto un compenso di 15 € per lo Studio 1 nel quale veniva registrata l'attività elettroencefalografica, e di 25 € per lo Studio 2 studio basato sulla VR. I criteri di inclusione per poter partecipare sono stati:

- Avere un'età compresa tra i 18 e 35 anni
- Non assumere psicofarmaci o farmaci capaci di alterare il SNC
- Non soffrire di malattie neurologiche (come emicrania, epilessia, traumi cranici), o cardiovascolari (come ipertensione, aritmie), o psichiatriche (come DDM)
- Non aver usato tinte coloranti per i capelli nei precedenti 2 mesi alla sessione sperimentale

I partecipanti hanno espresso la loro volontà a partecipare agli studi accettando il consenso informato presentato all'inizio della compilazione dei questionari *online*, condotti sulla piattaforma Qualtrics, volti a manifestare l'interesse per partecipare allo studio. All'interno dei questionari venivano indagati i criteri di inclusione, richiesti i recapiti *mail* e telefonici per l'eventuale contatto, e veniva somministrato il *Patient Health Questionnaire – 9* (PHQ – 9). I questionari sono stati distribuiti nei

maggiori gruppi *social* dei corsi dell'Università degli Studi di Padova. I partecipanti che hanno soddisfatto i criteri di inclusione sono stati ricontattati attraverso un breve contatto telefonico, nel quale ci si assicurava nuovamente l'assenza di malattie neurologiche, cardiovascolari o psichiatriche e di terapie psicofarmacologiche correnti o passate (inferiori ai 6 mesi). Durante il contatto telefonico veniva spiegata la struttura dello studio nelle sue diverse parti, specificando gli indici psicofisiologici che sarebbero stati registrati e le attività sperimentali da svolgere. Inoltre, per la partecipazione agli studi, venivano fornite le seguenti raccomandazioni: astenersi dall'assunzione di sostanze stimolanti (per esempio, caffè, tè o nicotina) meno di due ore prima della sessione; evitare l'uso di sostanze stupefacenti o di alcol dal giorno precedente alla sessione; esclusivamente nell'ambito dello Studio 1, evitare di truccarsi e di indossare lenti a contatto al fine di preservare il segnale EEG. Infine, veniva concordato il giorno e l'orario nel quale si sarebbe tenuto l'esperimento, specificando il luogo di ritrovo. Inoltre, il giorno precedente, ai partecipanti veniva inviato il modulo per il compenso e un promemoria della sessione sperimentale per ricordare orario e luogo dell'esperimento.

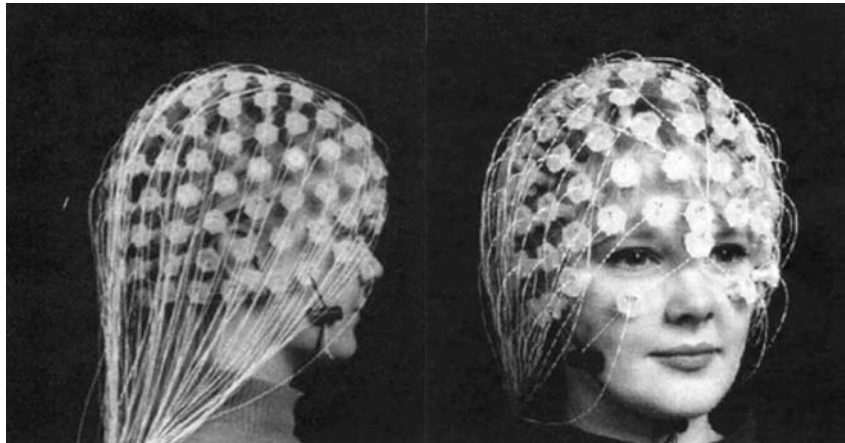
Il campione finale dello Studio 1 contava 122 partecipanti, mentre lo Studio 2 includeva 102 partecipanti. 46 partecipanti hanno preso parte ad entrambi gli studi ma sono stati trattati i dati di solo 30 tra essi in seguito ai punteggi riportati al PHQ – 9. Infatti, 10 partecipanti sono stati esclusi a causa dell'incongruenza nell'appartenenza ai gruppi di ricerca, e altri 3 a causa di dati mancanti. In definitiva, il campione finale di 30 partecipanti contava al suo interno 22 donne e 8 uomini di età compresa tra i 21 e i 27 anni (media età: 23,7; DS: 1,33) e con almeno 15 anni di scolarità (media scolarità: 16,8; DS: 0,61).

### 3.2.2 *Strumenti*

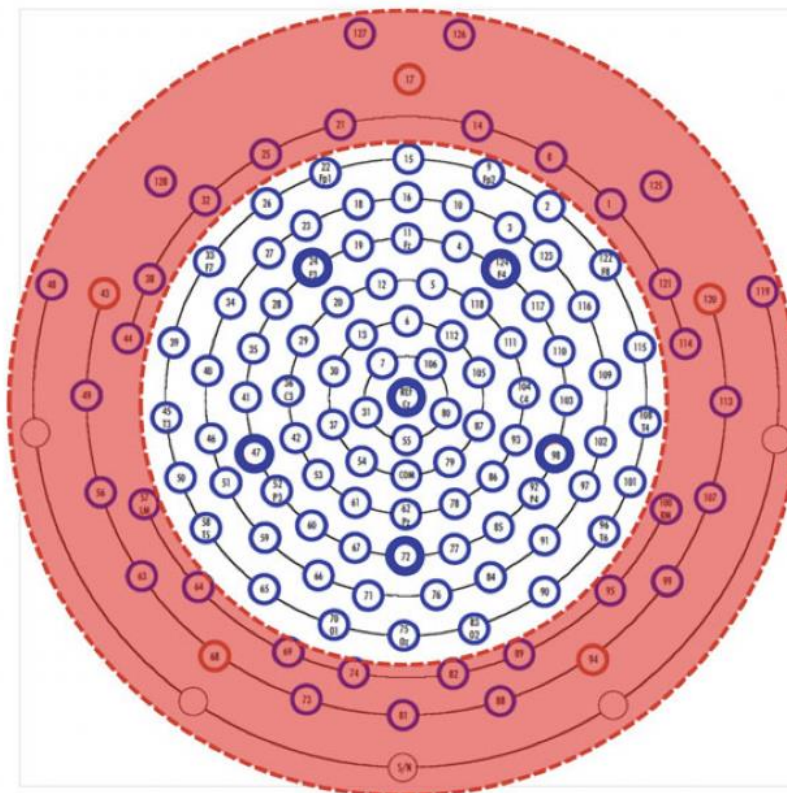
#### 3.2.2.1 *HydroCel Geodesic Sensor Net 128*

La registrazione dell'EEG in stato di riposo è stata condotta durante lo Studio 1 attraverso l'applicazione di una cuffia elastica *HydroCel Geodesic Sensor Net 128* (vedi Figura 5), ossia una cuffia del sistema Geodesic avente 128 canali rivestiti di spugnette morbide posizionate lungo lo scalpo del partecipante (vedi Figura 6) (Tucker, 1993). Per utilizzare tale cuffia è necessario immergerla per almeno 10 minuti in una soluzione di 2 l di acqua, sale, e shampoo Johnson's Baby. Per il posizionamento corretto della cuffia è stata misurata la testa di ogni partecipante con un metro da sarta per individuare la posizione dell'elettrodo Cz, sito di riferimento per il corretto posizionamento degli elettrodi. Tale punto è dato dall'intersezione di due misure: la distanza tra l'*inion* (protuberanza ossea occipitale esterna) e il *nasion* (sutura naso-frontale), e quella tra le due depressioni auricolari. Una volta posizionata correttamente la cuffia, si aveva cura di rendere l'impedenza, o resistenza della connessione, al di sotto di 70 KOhms in ogni sito. Questa tipologia di

cuffia non richiede l'applicazione di gel conduttore sullo scalpo del partecipante, mentre occorre, invece, scostare delicatamente i capelli da sotto ogni singolo elettrodo per farla aderire efficacemente allo scalpo. Nel presente studio sono state utilizzate delle pipette di plastica morbida per scostare i capelli e far abbassare l'impedenza, riempiendole eventualmente con la stessa soluzione nella quale era immersa la cuffia e rilasciando una goccia in corrispondenza dell'elettrodo con impedenza elevata.



**Figura 5.** Cuffia *HydroCel Geodesic Sensor Net 128* indossata per la registrazione dell'EEG (Tucker, Luu, Desmond, Hartry, Davey, & Flaisch, 2003).



**Figura 6.** Disposizione degli elettrodi secondo il sistema Geodesic. In rosso sono evidenziati gli elettrodi considerati non rilevati ai fini del presente studio e per questo eliminati dall'analisi del segnale EEG.



Il segnale è stato registrato con frequenza di campionamento di 500 Hz e Cz come riferimento online. Infine, si iniziava la registrazione EEG a riposo della durata di 5 minuti, nella quale si raccomandava al partecipante di rimanere il più possibile fermo, in una posizione comoda e rilassata, con i piedi poggiati per terra, senza incrociare gli arti, e con gli occhi chiusi.

Per quanto riguarda la disinfezione della cuffia, questa veniva prima lavata con acqua e successivamente immersa per 10 minuti in una soluzione di 2 l di acqua con disinfettante. Al termine, si procedeva a risciacquare accuratamente la cuffia con 15 immersioni in acqua tiepida, sostituendo l'acqua per 4 volte.

### 3.2.2.2 Sensori Shimmer

Gli Shimmer (Shimmer Research Ltd., 2023) sono dei dispositivi indossabili *wireless*, utilizzati per la rilevazione in tempo reale di indici fisiologici e cinematici in numerosi ambiti applicativi. In entrambi gli studi sono stati utilizzati uno *Shimmer3 GSR Sensor Unit* per la misurazione della conduttanza cutanea (vedi Figura 7), e uno *Shimmer3 ECG Sensor Unit* per la misurazione della frequenza cardiaca dei partecipanti. Ad ogni utilizzo gli Shimmer venivano posti su una base (*Consensys Base15*) per la ricarica e la configurazione secondo l'ID sperimentale del partecipante attraverso il software *Consensys* presente nel computer del laboratorio. Lo *Shimmer3 GSR* è provvisto di 3 cavi con 3 canali che consentono anche la registrazione del segnale fotopletismografico. Esso veniva fissato su un cinturino da polso della mano non dominante del partecipante, e gli elettrodi venivano posti sull'ultima falange del dito indice e del medio. Gli elettrodi riutilizzabili erano provvisti di cavo lungo circa 22 cm, e collegati allo *Shimmer3 GSR*.



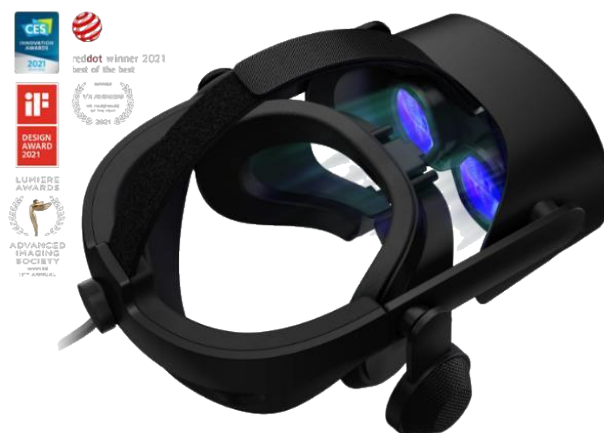
**Figura 7.** *Shimmer3 GSR Unit* con due elettrodi scuri per la misurazione della conduttanza cutanea, e l'elettrodo chiaro per la registrazione del fotopletismografo (Shimmer Research Ltd., 2023).

Lo *Shimmer3 ECG*, invece, si compone di 5 fili e 4 canali per la misurazione dell'ECG, e prevede l'integrazione con accelerometro, giroscopio, magnetometro e altimetro. Ai fini della rilevazione del segnale ECG, nel presente studio venivano applicati 3 elettrodi monouso e adesivi secondo la seconda derivazione del *triangolo di Einthoven*. Di conseguenza, un elettrodo veniva applicato al di sotto di

ciascuna clavicola, mentre il terzo nel quinto spazio intercostale sinistro. Prima di apporre gli elettrodi si operava una leggera abrasione localizzata nel sito di interesse servendosi di un batuffolo di cotone impregnato di alcol, seguita dall'applicazione della pasta abrasiva *Nuprep* posta su un cotton-fioc in modo da esfoliare con movimenti circolari la zona sede dell'elettrodo, e rimuovere eventuali cellule morte che avrebbero ostacolato la rilevazione del segnale cardiaco. Una volta detersa e asciugata la zona, si procedeva con l'applicazione degli elettrodi provvisti di tre cavi lunghi circa 45 cm e al collegamento con lo *Shimmer3 ECG* posto sulla fascia in vita. Una volta concluso l'esperimento, gli *Shimmer* venivano rimossi dai rispettivi cinturini e riposti nella base per importare ed esportare i dati.

### 3.2.2.3 Visore

Il visore utilizzato dai partecipanti per esplorare la VR era un *HP Reverb G2* edizione *Ominicept* (vedi Figura 8; HP Inc., 2021), collegato a un laptop da *gaming* Acer Predator Elios 300 (processore: i7-11800H; scheda grafica: NVIDIA GeForce RTX 3070 8GB; *display*: 16.8'' QHD 165 Hz IPS; RAM: 32 GB DDR4; SSD: 512GB NVMe) come dispositivo di output attraverso un cavo di cablaggio lungo 6 m. Il visore era dotato di sensori in grado di tracciare i movimenti muscolari ed oculari, la grandezza delle pupille e di rilevare la frequenza cardiaca. Inoltre, era provvisto di fotocamera facciale e sistema audio attraverso due altoparlanti regolabili posti a livello delle orecchie. Le lenti erano costituite da pannelli LCD di risoluzione 2160 x 2160 pixel. Il visore era accompagnato da un *joystick* per mano, ma nel presente studio il partecipante ne utilizzava solo uno con la mano dominante, mentre l'altra era occupata dal sensore *Shimmer3 GSR*. Come mostrato nella Figura 8, il visore era munito di una rotella posteriore in grado di stringerlo secondo la grandezza della testa del partecipante, e di una fascia sul lato superiore in grado di regolarne l'altezza.



**Figura 8.** Visore *HP Reverb G2* edizione *Ominicept* (HP Inc., 2021).

#### 3.2.2.4 *Patient Health Questionnaire - 9*

Il *Patient Health Questionnaire* (PHQ) è una versione auto-somministrabile dello strumento diagnostico *Primary Care Evaluation of Mental Disorders* (PRIME-MD), utile per la valutazione di sintomi di disagio psicologico afferenti a 8 diverse diagnosi (Spitzer, Kroenke & Williams, 1999; Kroenke, Spitzer, & Williams, 2001). Il PHQ - 9 rappresenta la versione breve dell'originale PHQ, e consta di due parti: la prima parte si compone di 9 *item* che indagano la presenza di sintomi depressivi nelle passate due settimane sulla base dei criteri diagnostici proposti nel DSM-IV; la seconda indaga la compromissione funzionale che tali sintomi causano alla vita quotidiana del partecipante. Questa seconda domanda non concorre al punteggio finale ottenuto nella scala, ed è stata eliminata nella compilazione della batteria di questionari del presente studio poiché non rilevante ai fini delle specifiche ricerche. La scala di risposta agli *item* è una scala *Likert* a 4 punti che definisce la frequenza di comparsa di ogni sintomo: “mai” (0), “alcuni giorni” (1), “più della metà dei giorni” (2), “quasi tutti i giorni” (3).

Il punteggio finale è dato dalla somma dei punteggi ai singoli *item*, e può essere compreso tra 0 e 27 con *cut-off* 10 per segnalare possibili situazioni di rilevanza clinica (Gilbody, Richards, Braley, & Hewitt, 2007). Il punteggio ottenuto definisce la severità dei sintomi, che può essere categorizzato come segue:

- Depressione assente o minima (punteggi compresi tra 0 – 4)
- Depressione lieve (punteggi compresi tra 5 – 9)
- Depressione moderata (punteggi compresi tra 10 – 14)
- Depressione moderatamente severa (punteggi compresi tra 15 – 19)
- Depressione severa (punteggi compresi tra 20 – 27)

Per il presente studio, il PHQ – 9 è stato utilizzato come strumento di *screening* del campione, per suddividerlo tra gruppo sperimentale con sintomi depressivi e gruppo di controllo. I partecipanti che avevano ottenuto un punteggio  $\geq 9$  sono stati inclusi nel gruppo sperimentale, mentre coloro che hanno ottenuto un punteggio  $\leq 5$  sono stati inclusi nel gruppo di controllo.

#### 3.2.2.5 *Depression Anxiety Stress Scale Short Version – 21*

Nel presente studio è stata utilizzata la *Depression Anxiety Stress Scale – 21* (DASS – 21) come strumento di misurazione dei sintomi d'ansia, valutati prima e dopo l'esplorazione dello scenario virtuale. La DASS è un questionario auto-somministrato capace di rilevare sintomi di depressione, ansia e stress attraverso 42 *item* (Lovibond & Lovibond, 1995), mentre la DASS – 21 propone una

versione ridotta a 21 *item* (Henry & Crawford, 2005). Gli *item* che indagano il costrutto della depressione fanno riferimento a un basso livello di affettività positiva (per esempio: disforia, disperazione, scarsa energia, anedonia), quelli riferiti al costrutto dell'ansia indagano l'attivazione autonoma con sintomi quali sensazione di ansia, difficoltà a respirare o paura ingiustificata, mentre il costrutto di stress è sensibile a livelli di arousal cronici e non specifici, caratterizzati da manifestazioni quali irritabilità, impazienza, difficoltà a rilassarsi (Imam, 2008). Durante la compilazione, il partecipante deve indicare quanto ogni *item* sia corrispondente al suo stato affettivo dell'ultima settimana, utilizzando una *Likert* a 4 punti (“mai”, “a volte”, “spesso”, “sempre”). Ogni scala (depressione, ansia, stress) contiene 7 *item*: è possibile ottenere un punteggio separato per ogni scala e uno totale sommando i punteggi alla scala di risposta. Nella Tabella 1 è indicata la gravità dei sintomi sulla base dei punteggi alle tre scale.

	Depressione	Ansia	Stress
Normale	0 - 9	0 - 7	0 - 14
Lieve	10 - 13	8 - 9	15 - 18
Moderata	14 - 20	10 - 14	19 - 25
Severa	21 - 27	15 - 19	26 - 33
Estremamente severa	≥ 28	≥ 20	≥ 34

**Tabella 1.** Severità dei sintomi secondo i punteggi ottenuti alla DASS – 21.

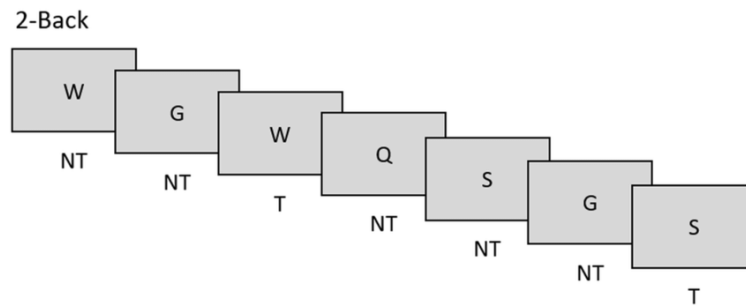
### 3.2.2.6 *Trail Making Test versione A e B*

Il *Trail Making Test* (TMT) è stato validato nel 1958 da Reitan, e consiste in un breve test neuropsicologico, tipicamente usato nella sua versione carta e penna. Viene suddiviso in due versioni, il TMT-A e -B, caratterizzate da diversi livelli di difficoltà, e mirate a valutare funzioni cognitive di diversa natura. Infatti, il TMT-A, più semplice da completare, valuta attenzione, ricerca visuo-spaziale, funzioni motorie e riconoscimento numerico, mentre il TMT-B, la versione più complessa, misura anche la memoria di lavoro, la ricerca visuo-spaziale organizzata, la flessibilità cognitiva e le capacità inibitorie (Tombaugh, 2004; Strauss, Sherman, & Spreen, 2006). Durante il TMT-A il partecipante ha il compito di collegare attraverso una linea e in ordine crescente i cerchi con all'interno i numeri dal 1 al 25. Nel TMT-B il partecipante deve collegare i cerchi con i numeri e quelli con le lettere in maniera progressiva e alternata (dunque: 1, A, 2, B, 3, C...). Anche nella versione B i cerchi sono 25, contenenti numeri dall'1 al 13 e lettere dalla A alla N. Entrambe le versioni devono essere svolte nel più breve tempo possibile e con il minor numero di errori. La performance nel compito può essere valutata secondo 3 punteggi: tempo di completamento della parte

A, tempo di completamento della parte B, differenza tra i tempi di completamento delle due parti (B-A). Il tempo di completamento consiste nel numero di secondi impiegato per completare il test; tale punteggio deve essere poi corretto sulla base del livello di scolarità ed età del partecipante. Nella versione virtuale del presente studio il partecipante collegava i cerchi utilizzando il tasto “trigger” del *joystick* per tracciare una linea verde: se il collegamento risultava errato, la linea verde si interrompeva, riportando il partecipante all’ordine corretto. Per valutare l’accuratezza delle prestazioni dei partecipanti a questo compito sono stati considerati il numero di errori e il tempo di completamento ad entrambe le versioni.

### 3.2.2.7 *N-Back*

Il compito dell’*N-Back* è stato inizialmente validato da Kirchner (1958), e rientra nei CPT. Dunque, è stato spesso utilizzato per la valutazione di FE quali la memoria di lavoro e lo span di memoria, ma anche come strumento di *training* per queste stesse funzioni. Il compito consiste in una sequenza di stimoli, in genere lettere o immagini, che vengono presentate in maniera continua: il partecipante deve giudicare se lo stimolo presentato combacia con quello presentato  $n$  volte prima ed eventualmente rispondere. Infatti, la  $n$  può indicare che il partecipante deve tenere a mente lo stimolo presentato 1 volta prima, 2 volte prima e così via; all’aumentare di  $n$ , aumenta anche la difficoltà del compito (Jonides et al., 1997). Anche il tempo di presentazione dello stimolo aumenta la difficoltà del compito (in genere, lo stimolo viene presentato per 500 ms) (Jonides et al., 1997). L’*N-Back* proposto ai partecipanti in questo studio era un *2-Back*: nello specifico, si chiedeva di cliccare il tasto “trigger” quando lo stimolo visivo (una croce all’interno di una griglia con 9 riquadri) era nella stessa posizione rispetto a quella nella quale si trovava due volte prima. Si possono verificare 2 tipologie di errori nello svolgimento dell’*N-Back*: falso allarme (risposta anche quando lo stimolo non combacia) e risposta mancata (nessuna risposta quando lo stimolo combacia). Per valutare la prestazione dei partecipanti a questo compito sono stati valutati il numero di falsi allarmi commessi, il numero di risposte mancate e l’accuratezza (percentuale del rapporto tra le risposte corrette e il totale dei trial). Nella Figura 9 è riportato un esempio schematico di un *2-Back*.



**Figura 9.** Rappresentazione schematica del compito *2-Back*: in questo caso, i partecipanti dovevano rispondere allo stimolo lettera che era stato presentato due volte prima (NT: *non target*; T: *target*) (Riontino & Cavallero, 2021).

### 3.2.3 Procedura

Per verificare le ipotesi sopradescritte, è stato registrato il tracciato elettroencefalografico a riposo a occhi chiusi nell'ambito dello Studio 1, un progetto avente lo scopo di indagare la percezione del tempo in relazione alla sintomatologia depressiva. Lo Studio 1 comprendeva una seduta sperimentale di circa 1 ora e 15 minuti nella quale si chiedeva ai partecipanti di guardare alcuni video a valenza negativa o neutra e svolgere al computer un compito di stima del tempo retrospettivo e due di stima del tempo prospettico. Come già descritto, durante l'esperimento veniva registrata la loro attività elettroencefalografica attraverso una cuffia *HydroCel Geodesic Sensor Net 128*, e la loro frequenza cardiaca e la conduttanza cutanea attraverso i dispositivi Shimmer. La prestazione cognitiva è stata valutata attraverso i dati raccolti nello Studio 2 basato sulla VR, nel quale veniva richiesto il completamento di alcuni compiti neurocognitivi durante l'esplorazione dell'ambiente virtuale. Lo Studio 2 si componeva di una sessione sperimentale di circa 1 ora nella quale venivano applicati i sensori Shimmer per la registrazione di frequenza cardiaca e conduttanza cutanea, lo svolgimento di una batteria di test prima e dopo l'esperienza di VR, e l'esplorazione dell'ambiente virtuale. Entrambi gli esperimenti sono stati condotti nell'edificio Psico 1 del Dipartimento di Psicologia Generale dell'Università degli Studi di Padova: lo Studio 1 è stato condotto nel laboratorio Geodesic (laboratorio 041), mentre lo Studio 2 è stato condotto nel laboratorio di Psicofisiologia Sperimentale (laboratorio A08).

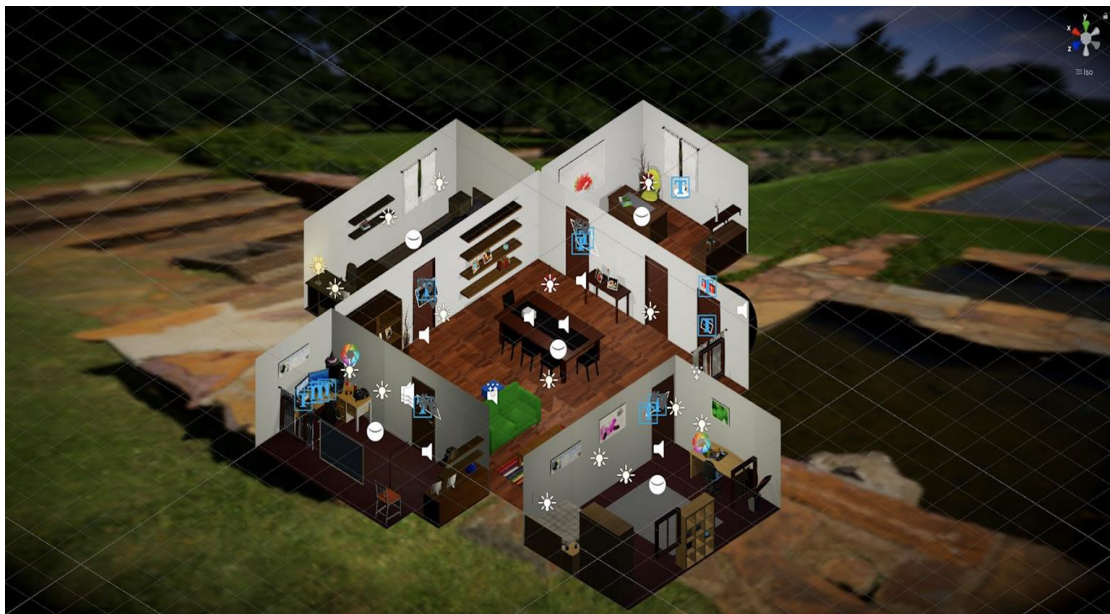
Una volta incontrati i partecipanti nell'atrio di Psico 1, come definito durante il contatto telefonico, essi sono stati condotti in laboratorio e fatti accomodare. In entrambi gli studi, in questa fase veniva esposto al partecipante il "Modulo informativo e di consenso alla partecipazione e al trattamento dei dati" che descriveva lo studio, lo scopo della ricerca e la sua durata, e specificava che i dati raccolti sarebbero stati trattati nel rispetto del "Decreto Legislativo 196/2003 sulla privacy", del "GDPR – Regolamento generale sulla protezione dei dati (UE 2016/679)" e dell'articolo 9 del "Codice

Deontologico degli Psicologi Italiani”. Inoltre, si domandava al partecipante se volesse essere informato sul suo punteggio al questionario sul tono dell’umore (PHQ -9) completato per prendere parte allo studio. Presa visione del modulo, il partecipante esprimeva il suo consenso alla partecipazione e al trattamento dei suoi dati attraverso una firma. In seguito, in entrambi gli studi si chiedeva al partecipante di completare alcuni questionari al computer: nello Studio 1 si prevedeva la compilazione del PHQ – 9 e della DASS – 21, mentre nello Studio 2 si richiedeva la compilazione di una batteria di test composta da *Positive and Negative Affect Schedule – Short Form* (PANAS), PHQ-9, e DASS -21. Dopo aver compilato la batteria di questionari, si procedeva con una breve intervista e il montaggio degli elettrodi. Nell’intervista venivano indagate:

- le informazioni anamnestiche (età, genere, anni di scolarità, dominanza manuale, peso e altezza)
- la presenza di problemi alla vista corretti con lenti o occhiali da vista
- la presenza di daltonismo
- le abitudini legate al sonno (ore di sonno in media, e ore di sonno la notte precedente)
- l’assunzione abituale di alcol durante la settimana e la sera prima dell’esperimento (numero di bicchieri)
- le abitudini legate al fumo (numero di sigarette fumate al giorno)
- l’eventuale assunzione abituale di sostanze stupefacenti, specificando la quantità e frequenza e se l’assunzione ha avuto luogo anche il giorno precedente l’esperimento
- la presenza di disturbi neurologici (come emicrania o epilessia), cardiovascolari (come ipertensione o aritmia), e psichiatrici (come disturbo d’ansia generalizzata)
- l’assunzione di farmaci o psicofarmaci che alterano il funzionamento del SNC e SNA

Una volta conclusa l’intervista, nell’ambito dello Studio 2 venivano applicati i sensori per la misurazione degli indici psicofisiologici, mentre durante lo Studio 1, si procedeva primariamente con il montaggio della cuffia. All’interno dello Studio 2, in seguito all’applicazione degli elettrodi, si illustrava al partecipante l’utilizzo del *joystick* e dei comandi da utilizzare per esplorare la VR. È necessario specificare che il partecipante rimaneva seduto su una sedia girevole dotata di ruote per tutta la durata dell’esperimento, compresa quindi l’esplorazione della VR. I tasti di interesse consistevano in: un tasto definito “trigger”, utile per selezionare gli elementi dello scenario; un tasto laterale da tenere premuto per afferrare gli oggetti e da rilasciare per farli cadere; una leva analogica da spostare in avanti e rilasciare per muoversi nello scenario virtuale, ma anche nella direzione destra o sinistra per far ruotare la visuale. Si procedeva con la sistemazione del visore sul capo del partecipante e, una volta comodo, si iniziava la calibrazione del visore (regolazione altezza del visore,

messa a fuoco e calibrazione dell'*eye-tracker*). Infine, il partecipante veniva immerso in un *tutorial* virtuale guidato per familiarizzare con l'ambiente e i comandi di interazione. In questa fase si ripeteva l'utilizzo dei comandi e si fornivano le ultime indicazioni prima di iniziare l'esplorazione: infatti, si specificava al partecipante che l'unico obbligo da ottemperare all'interno dello scenario virtuale era lo svolgimento dei compiti che comparivano aprendo le maniglie delle porte. Escluso ciò, il partecipante non aveva limiti di tempo e veniva lasciato libero di interagire con tutti gli elementi che voleva e nel modo in cui preferiva, senza l'interferenza da parte della sperimentatrice. Il partecipante cominciava l'interazione aprendo la porta all'interno della stanza del *tutorial*: all'apertura della maniglia comparivano nel suo campo visivo le istruzioni per il TMT-A e -B. Una volta completato, la porta si apriva e il partecipante si ritrovava all'interno dello scenario mostrato in Figura 10.



**Figura 10.** Struttura dello scenario di VR costruito dall'Universitat de València.

In totale le porte erano 6, ed escludendo quella del *tutorial* con il TMT – A e – B, le restanti 5 erano distribuite in tal modo:

- 3 porte proponevano gli altri compiti neurocognitivi: *Wisconsin Card Sorting Test*, *Rapid Visual Information Processing*, e *N-Back*;
- 1 porta che non poteva essere aperta ma mostrava solo una scena indistinta con rumori ovattati;
- 1 porta di uscita, che si sbloccava solo al completamento di tutti i compiti cognitivi.

Al termine di ogni compito sono state inserite delle misure di autovalutazione: in particolare, si chiedeva al partecipante “Come pensi di essere andato rispetto alla media?”. La scala di risposta consisteva in un *continuum* che andava da un minimo di “male” a un massimo di “eccellente”,



passando per una misura intermedia “normale”. Inoltre, il partecipante poteva scegliere di ritentare il compito cognitivo oppure proseguire con l’esplorazione. Una volta aperta la porta d’uscita, lo scenario virtuale si interrompeva e il visore veniva rimosso. Dopo aver accertato che il partecipante non avvertisse sintomi di *cybersickness*, si procedeva con la rimozione anche di Shimmer ed elettrodi. Infine, si lasciava il partecipante alla compilazione della batteria di test post-sessione sperimentale che includeva la somministrazione di PANAS e *Simulator Sickness Questionnaire*, per valutare rispettivamente l’umore e sintomi di *cybersickness* al termine della sessione sperimentale. Una volta conclusi i questionari, si illustrava lo scopo dello studio e, qualora il partecipante avesse manifestato la volontà di conoscerlo, si rimandava il punteggio al PHQ – 9 e il relativo gruppo di appartenenza, con la dovuta attenzione a non alterare l’umore del partecipante. Lo scopo dello studio veniva indicato nel “Consenso Informato post sessione sperimentale” che doveva essere datato e firmato da partecipante, sperimentatore e responsabile dello studio.

#### 3.2.4 Pre – processamento dei dati EEG e estrazione della potenza della banda theta

Il pre – processamento dei dati EEG è stato condotto sul *software* MATLAB R2023a (MathWorks, 2023) attraverso il *toolbox* EEGLAB v2023.0 (Delorme & Makeig, 2004). Dal tracciato continuo è stata inizialmente estratta un’epoca corrispondente alla registrazione a riposo ad occhi chiusi di 5 minuti. In seguito, il tracciato epocato è stato filtrato con un filtro passa-banda da 1 a 35 Hz. Successivamente, è stata re-impostata la *reference* del segnale con l’*average reference*. Il segnale è stato ispezionato visivamente per escludere i segmenti caratterizzati da artefatti eccessivamente rumorosi. Per rimuovere ulteriori artefatti muscolari e oculari, il segnale è stato scomposto in 30 componenti indipendenti (*Independent Component Analysis*, ICA). Le componenti indipendenti sono state estratte mediante l’algoritmo FastICA. Infine, sono stati interpolati i canali rumorosi (numero canali interpolati < 10%). In seguito, è stata eseguita un’analisi spettrale attraverso il calcolo della densità spettrale di potenza seguendo il metodo di Welch. Dunque, è stata calcolata la potenza media all’interno dello spettro totale e la potenza assoluta associata alla banda theta, mentre la potenza relativa della banda theta è stata estratta attraverso il loro rapporto. Dunque, l’output finale comprendeva tre tipi di valori (potenza dello spettro, potenza assoluta e relativa della banda theta) per ciascun dato associato al tracciato pre-processato.

#### 3.2.5 Analisi dei dati

È stato utilizzato il *software* Jamovi 2.3.21 (The Jamovi Project, 2022) per condurre le statistiche descrittive e i test di significatività statistica, e il *software* R Studio 4.2.3 (R Studio, 2023) per l’analisi di regressione lineare gerarchica e il confronto tra i modelli.

Sono state calcolate media e deviazione standard delle variabili età, anni di scolarità, punteggio totale ottenuto al PHQ - 9 e alla DASS – 21 nelle sottoscale di Ansia, Depressione e Stress, e sono state specificate le percentuali relative al numero di femmine e maschi all'interno dei due gruppi di ricerca (vedi Tabella 2). Inoltre, sono state analizzate media e deviazione standard anche delle variabili di potenza relativa e assoluta della banda theta, e della prestazione cognitiva al TMT-A e -B e all' *N – Back*. Si ricorda che nell'ambito dell'analisi dell'*N – Back*, le variabili di prestazione cognitiva riguardano l'accuratezza al compito, il numero di falsi allarmi e il numero di risposte mancate; per quanto riguarda il TMT, la prestazione cognitiva è stata definita in base al tempo di completamento ottenuto e al numero di errori commessi nelle diverse versioni (vedi Tabella 2).

È stato svolto il *t* di Student a campioni indipendenti comparando il gruppo di partecipanti con sintomi depressivi al gruppo di controllo nelle variabili di: età, anni di scolarità, indici di performance all'*N – Back* e potenza assoluta e relativa associata alla banda theta. Invece, è stato svolto un *t* di Welch per campioni indipendenti nelle variabili TMT-A/-B, punteggio totale al PHQ – 9 e alla DASS - 21, nel caso in cui il test di Levene fosse risultato significativo ( $p < .05$ ) suggerendo una violazione dell'assunzione di varianze uguali. Infine, è stato condotto un test di associazione  $\chi^2$  per campioni indipendenti nella variabile riferita al genere dei partecipanti.

È stato realizzato un modello di regressione lineare gerarchica per valutare il ruolo dei sintomi depressivi in relazione alla potenza relativa theta (predittori o variabili indipendenti, VI) e al numero di errori commessi nel TMT-A (variabile dipendente, VD). Per esaminare statisticamente questa relazione, sono stati calcolati due modelli di regressione: 1) il Modello 1 prevedeva un'interazione tra i predittori Gruppo (variabile dummy) e Potenza Relativa Theta nel predire il numero di errori commessi al TMT-A; 2) il Modello 2 considerava separatamente i fattori Gruppo e Potenza Relativa Theta come predittori degli errori nel TMT-A. Infine, è stato calcolato il criterio di informazione di Akaike (*Akaike Information Criterion*, AIC) al fine di confrontare i due modelli.

### 3. Risultati

#### 3.3.1 Analisi descrittive e test di significatività statistica

Le analisi descrittive e i test di significatività statistica (*t* di Student, *t* di Welch, test del  $\chi^2$ ) condotti sulle variabili sociodemografiche (genere, età, anni di scolarità) e sui punteggi ottenuti in DASS – 21 e PHQ – 9 sono riportati nella Tabella 2. Le analisi condotte nelle variabili sociodemografiche non hanno identificato nessuna differenza statisticamente significativa tra i due gruppi ( $p > .05$ ). Al contrario, il *t* di Welch eseguito sui punteggi ottenuti nei questionari ha rilevato la presenza di differenze statisticamente significative tra i due gruppi in entrambi i questionari ( $p < .001$ ).

	Gruppo con sintomi depressivi (n= 15)	Gruppo di controllo (n = 15)	Test statistici	p value
Genere	66% Femmine 33 % Maschi	80% Femmine 20 % Maschi	$\chi^2(1, N=30) = 0.68$	$p = .40$
Età (M±DS)	23.6 ± 1.55	23.9 ± 1.13	$t(28) = 0.53$	$p = .59$
Anni di scolarità (M±DS)	16.7 ± 0.70	16.9 ± 0.51	$t(28) = 0.59$	$p = .59$
PHQ - 9 (M±DS)	10.8 ± 2.21	2.47 ± 1.41	$t(23.7) = - 12.31$	$p < .001$ *
DASS S (M±DS)	18.8 ± 6.22	5.60 ± 3.94	$t(23.7) = - 6.93$	$p < .001$ *
DASS A (M±DS)	10.4 ± 6.29	1.20 ± 1.66	$t(15.9) = - 5.47$	$p < .001$ *
DASS D (M±DS)	13.5 ± 5.15	2.40 ± 2.53	$t(20.4) = -7.46$	$p < .001$ *

**Tabella 2.** Statistiche descrittive (media e deviazione standard) e test statistici ( $t$  di Student,  $t$  di Welch o  $\chi^2$ ) associate alle variabili di età, anni di scolarità e ai punteggi ai questionari PHQ - 9 e DASS– 21 del campione. Gli asterischi al lato destro della tabella indicano la significatività del valore (\* =  $p$  value < .05).

Nella Tabella 3 sono riassunte le analisi descrittive e i test di significatività condotti sulle variabili relative alla prestazione cognitiva ottenuta nell' *N – Back* (accuratezza della prestazione, falsi allarme, risposte mancate), nel TMT -A e -B (tempo impiegato e numero di errori commessi), e su potenza assoluta e relativa della banda theta.

	Gruppo con sintomi depressivi (M±DS)	Gruppo di controllo (M±DS)	Test statistici	p value
N - Back				
Accuratezza	74.8 ± 20.5	75.6 ± 21.8	$t(27) = 0.09$	$p = .92$
Falsi allarme	4.71 ± 5.28	4.40 ± 3.76	$t(27) = - 0.18$	$p = .85$
Risposte mancate	2.64 ± 2.37	2.80 ± 2.83	$t(27) = 0.16$	$p = .87$
TMT - A				
Tempo	51 ± 19.9	38.9 ± 14.7	$t(25.8) = - 1.87$	$p = .07$
Errori	1.27 ± 1.10	0.53 ± 0.64	$t(22.5) = - 2.23$	$p = .036$ *
TMT - B				
Tempo	40.7 ± 20.7	39.9 ± 17	$t(27) = - 0.12$	$p = .90$
Errori	0.66 ± 1.29	0.80 ± 1.01	$t(26.5) = 0.31$	$p = .75$
Potenza Theta				
Assoluta	2.13 ± 1.86	1.59 ± 1.60	$t(28) = - 0.85$	$p = .39$
Relativa	1.67 ± 2.81	0.97 ± 1.14	$t(28) = - 0.89$	$p = .38$

**Tabella 3.** Statistiche descrittive (media e deviazione standard) e test statistici ( $t$  di Student,  $t$  di Welch) associate alle variabili di *N – Back*, TMT-A e -B, e potenza assoluta e relativa theta associate al campione di studio. Gli asterischi al lato destro della tabella indicano la significatività del valore (\* =  $p$  value < .05).

Come si evince dalla Tabella 3, il TMT-A è il solo compito cognitivo nel quale siano state riscontrate delle differenze statisticamente significative tra gruppi: nel particolare, il tempo impiegato per completare il compito mostra una differenza solo marginalmente significativa tra gruppi ( $p = .07$ ), mentre il numero di errori commessi riporta una differenza statisticamente significativa ( $p < .05$ ). Inoltre, si evince che i valori di media e deviazione standard della potenza assoluta e relativa della banda theta sono superiori nel gruppo con sintomi depressivi, rispetto al gruppo di controllo: tuttavia, questa differenza non è statisticamente significativa ( $p > .05$ ).

### 3.3.2 Analisi di regressione lineare gerarchica e AIC

Il Modello 1 (vedi Figura 11) non mostra una regressione statisticamente significativa nel suo complesso ( $R^2$  corretto: 0.13,  $F(3,26) = 2.44$ ,  $p = .086$ ). Di conseguenza, non ci sono evidenze sufficienti per affermare che l'interazione tra i fattori di Gruppo e Potenza Relativa Theta abbia un effetto significativo sugli errori commessi al TMT-A. Più nello specifico, i valori mostrati in Tabella 4 riportano una differenza marginalmente significativa nel fattore Gruppo ( $b = .81$ ,  $p = .058$ ), mentre né la Potenza Relativa Theta né l'interazione tra i fattori presentano un valore statisticamente significativo, indicando che nessuna variabile indipendente è capace di predire il numero di errori al TMT-A ( $p > .05$ ).

	<i>b</i>	Errore standard	<i>t</i>	<i>p</i>	
(Intercetta)	0.65	0.30	2.11	.044	*
Gruppo con sintomi depressivi	0.81	0.41	1.98	.058	
Potenza Relativa Theta	-0.12	0.20	-0.58	.56	
Gruppo*Potenza Relativa Theta	0.002	0.22	0.01	.98	

**Tabella 4.** Coefficienti del Modello 1 (errori TMT-A ~ Gruppo \* Potenza Relativa Theta). Gli asterischi a destra della tabella indicano la significatività dei coefficienti (\* =  $p < .05$ ).

Il Modello 2 (vedi Figura 12), nel suo complesso, è risultato statisticamente significativo ( $R^2$  corretto = 0.16,  $F(2,27) = 3.81$ ,  $p = .034$ ). Inoltre, come indicato nella Tabella 5, il Gruppo con sintomi depressivi ha un effetto statisticamente significativo sugli errori commessi al TMT-A ( $b = .81$ ,  $p = .018$ ), dimostrando che gli individui in questo gruppo commettono un maggior numero di errori in questo compito. Al contrario, la Potenza Relativa Theta non ha mostrato un valore statisticamente significativo, indicando che tale variabile non è capace di predire il numero di errori al TMT-A ( $b = -.11$ ,  $p = .13$ ).

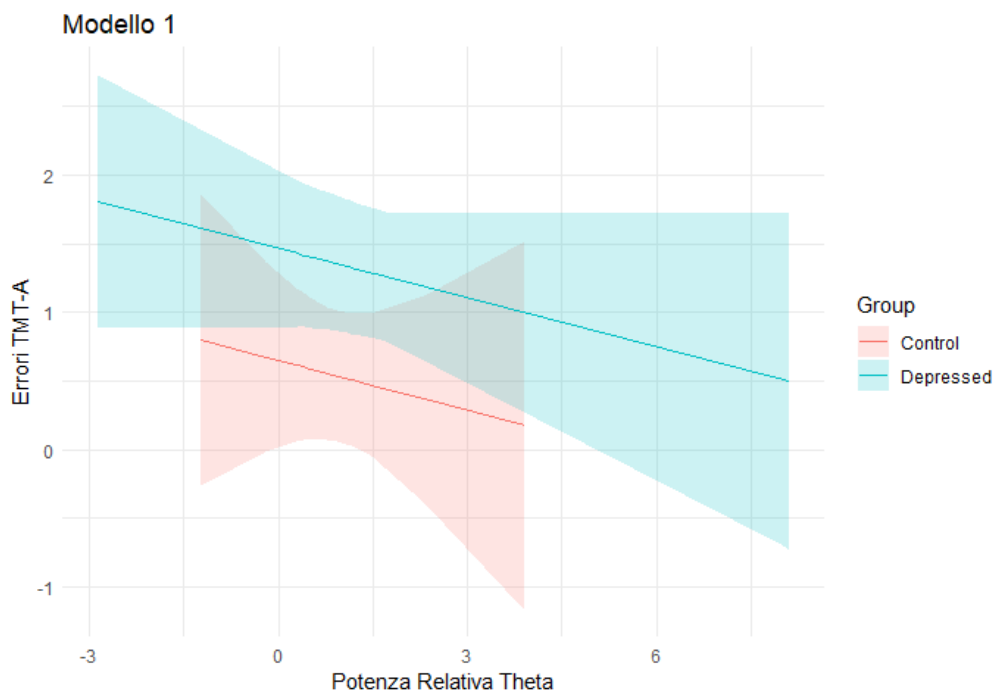
	<i>b</i>	Errore standard	<i>t</i>	<i>p</i>	
(Intercetta)	0.64	0.23	2.72	.011	*
Gruppo con sintomi depressivi	0.81	0.32	2.51	.018	*
Potenza Relativa Theta	-0.11	0.07	-1.54	.13	

**Tabella 5.** Coefficienti del Modello 2 (errori TMT-A ~ Gruppo + Potenza Relativa Theta). Gli asterischi a destra della tabella indicano la significatività dei coefficienti (\* =  $p < .05$ ).

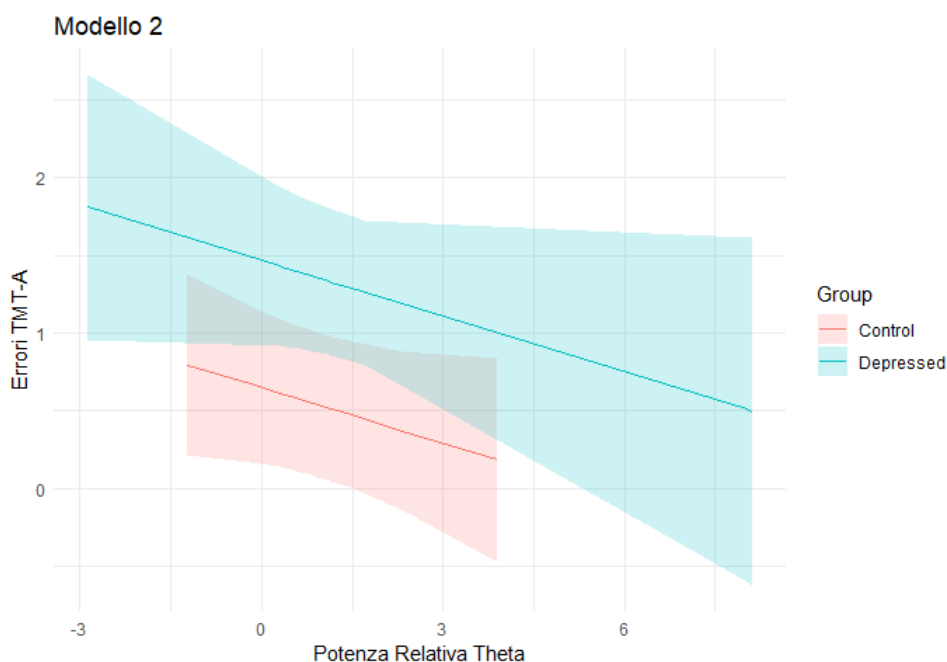
Per confrontare i modelli e valutare se l'aggiunta al modello dell'interazione tra Gruppo e Potenza Relativa Theta garantisce un migliore adattamento dei dati è stato calcolato l'AIC. L'AIC ha mostrato valori inferiori nel Modello 2 in confronto al Modello 1 (vedi Tabella 6), suggerendo che il Modello 2 sia preferibile considerando la sua complessità e la sua bontà di adattamento all'insieme dei dati.

Modello	<i>df</i>	AIC
Modello 1	5	84.18
Modello 2	4	82.18

**Tabella 6.** Confronto dei modelli di regressione lineare secondo l'AIC. L'AIC mostra un valore inferiore nel Modello 2 (errori TMT-A ~ Gruppo + Potenza Relativa Theta) rispetto al Modello 1 (errori TMT-A ~ Gruppo \* Potenza Relativa Theta).



**Figura 11.** Grafico del Modello 1 (errori TMT-A ~ Gruppo \* Potenza Relativa Theta). Sull'asse x sono riportati gli intervalli di confidenza associati al fattore Potenza Relativa Theta, mentre sull'asse y sono indicati quelli del fattore Errori commessi al TMT-A.



**Figura 12.** Grafico del Modello 2 (errori TMT-A ~ Gruppo + Potenza Relativa Theta;  $p < .05$ ). Sull'asse x sono riportati gli intervalli di confidenza associati al fattore Potenza Relativa Theta, mentre sull'asse y sono indicati quelli del fattore Errori commessi al TMT-A.

#### 4. *Discussione e conclusioni*

##### 3.4.1 *Discussione dei risultati*

Il presente studio associava la prestazione cognitiva e i correlati elettroencefalografici in partecipanti con sintomi depressivi e partecipanti di controllo. Nello specifico, si ipotizzava una prestazione cognitiva più scarsa nei partecipanti sperimentali rispetto ai partecipanti di controllo nel completamento di *N – Back* e TMT-A e -B: i risultati ottenuti sono parzialmente in linea con la letteratura in merito. Infatti, i partecipanti con sintomi depressivi hanno commesso un maggior numero di errori esclusivamente nel TMT-A rispetto a quelli di controllo.

Inoltre, veniva ipotizzato un aumento della potenza theta nel tracciato a riposo dei partecipanti sperimentali rispetto ai partecipanti di controllo. Tuttavia, questa ipotesi non è stata confermata poiché non sono state rilevate differenze statisticamente significative nella potenza relativa e assoluta theta tra i due gruppi. A differenza delle evidenze scientifiche che legano la prestazione cognitiva ai sintomi depressivi, quelle che analizzano la potenza della banda theta nei partecipanti depressi sono spesso eterogenee e ancora fortemente dibattute in letteratura. Infatti, se da un lato sono state riscontrate riduzioni della potenza theta nei pazienti depressi (Liu et al., 2022; Zhang et al., 2022), dall'altro invece è stata rilevata un aumento della stessa (Grin-Yatsenko, Baas, Ponomarev & Kropotov, 2009). Inoltre, nella recente *review* di Newson e Thiagarajan (2019) si sottolineava in

differenti disturbi psichiatrici un'aumentata potenza delle onde cerebrali lente e un incremento di quelle veloci durante lo stato di riposo. Nel caso dei disturbi depressivi, nella stessa *review* è stato riscontrato un aumento della potenza assoluta theta, non più rilevabile se si considera la potenza relativa (Newson & Thiagarajan, 2019). Sebbene nel presente studio la media associata alla potenza relativa e assoluta riportasse valori superiori nel gruppo sperimentale, queste differenze non sono risultate statisticamente significative. Di conseguenza, quanto riscontrato nel presente studio non è in linea con la *review* di Newson e Thiagarajan (2019).

Inoltre, si ipotizzava che l'interazione tra il Gruppo e la Potenza Theta potessero predire la prestazione ai compiti cognitivi proposti ai partecipanti. È stato considerato il numero di errori commessi nel TMT-A in quanto unica variabile che evidenziasse differenze statisticamente significative tra i due gruppi. Tuttavia, i risultati indicano che l'interazione tra Gruppo e Potenza Theta non mostra risultati statisticamente significativi, concludendo che questa interazione non comporta un migliore adattamento del modello al numero di errori nel TMT-A. Di conseguenza, questa ipotesi di studio non ha trovato riscontro nei dati analizzati.

I risultati ottenuti vanno interpretati tenendo in considerazione alcune limitazioni dello studio, per esempio in merito alle caratteristiche del campione. Infatti, il campione presentava bassa numerosità (15 partecipanti per gruppo) che potrebbe essere stato insufficiente per mostrare differenze statisticamente significative tra i gruppi. Un'altra criticità legata al campione riguarda la modalità di discriminazione fra i due gruppi, specialmente nel caso del gruppo con sintomi depressivi: un punteggio al PHQ – 9  $\geq 9$  consentiva l'inclusione del partecipante nel gruppo sperimentale, di conseguenza reclutando anche individui con sintomi lievi. Infatti, la media dei punteggi ottenuti a questo questionario nel gruppo sperimentale è stata 10.8 (vedi Tabella 2), probabilmente troppo bassa per poter apprezzare un effetto del gruppo sulle variabili di interesse. Ciò può essere vero specialmente se si considerano gli studi sui correlati elettroencefalografici della depressione, nei quali i partecipanti analizzati erano pazienti con sintomi depressivi più severi. Ciononostante, la prestazione cognitiva meno accurata è stata riscontrata anche nelle fasi eutimiche precedenti allo sviluppo di un disturbo depressivo (Airaksinen, Larsson, Lundberg, & Forsell, 2004; Biringier et al., 2005; Castaneda et al., 2008), altrettanto non può essere affermato univocamente nel caso delle alterazioni elettroencefalografiche.

Inoltre, altre criticità dello studio possono essere individuate all'interno dello scenario di VR: infatti, lo scenario utilizzato è ancora in fase di validazione, di conseguenza gli strumenti proposti ai partecipanti devono essere ancora pienamente approfonditi. Sebbene l'adattamento in VR sia del *N-Back* che del TMT sia promettente (Plotnik et al., 2017; Aksoy, Ufodiama, Bateson, Martin & Asghar, 2021), sono ancora poche le ricerche che operano una valutazione delle FE e dei disturbi mentali

attraverso la VR. In particolare, sono ancora pochi gli studi che utilizzano una versione virtuale dell'*N-Back*, e in alcuni di essi sono riportati risultati eterogenei o contrastanti con la letteratura (per esempio, Martens, Antley, Freeman, Slater, Harrison, & Tunbridge, 2019). Inoltre, è necessario considerare che, sebbene il sistema VR fosse intuitivo e di facile uso, alcuni partecipanti meno avvezzi all'utilizzo di questi sistemi o più in generale di tecnologie videoludiche potrebbero aver speso risorse cognitive concentrandosi sull'utilizzo dei singoli tasti, o aver subito la possibile interferenza dei sintomi di *cybersickness*.

Infine, un limite generale dello studio è aver associato i dati raccolti in due differenti sessioni sperimentali. Lo studio delle variabili di interesse all'interno di un'unica sessione sperimentale avrebbe garantito un maggiore controllo delle variabili confondenti e una maggiore affidabilità dei dati raccolti.

#### 3.4.2 *Considerazioni conclusive e prospettive future*

Nel presente progetto di tesi, trova conferma il legame tra le disfunzioni cognitive e lievi sintomi depressivi: infatti, i partecipanti nel gruppo sperimentale ottenevano una prestazione cognitiva meno accurata rispetto ai partecipanti di controllo. Tuttavia, sebbene questa evidenza scientifica sia consolidata in letteratura, è necessario approfondire ulteriormente lo studio delle disfunzioni nelle fasi prodromiche ed eutimiche dei disturbi depressivi in un'ottica preventiva, considerando specialmente la tendenza di tali deficit a instaurarsi come sintomi residuali.

Risulta ulteriormente necessario approfondire lo studio delle alterazioni nelle onde elettroencefalografiche: infatti, sebbene la comunità scientifica sia concorde nell'affermare che possano essere identificati dei biomarcatori centrali dei disturbi psichiatrici, non lo è altrettanto nella sua definizione univoca, e la direzione delle alterazioni elettroencefalografiche è ancora fortemente dibattuta. Di conseguenza, è particolarmente importante affrontare le sfide metodologiche e armonizzare gli approcci di ricerca al fine di superare la scarsa coerenza dei risultati osservati in letteratura. L'adozione di protocolli standardizzati, l'attenta selezione dei campioni di studio, l'omogeneità delle procedure di registrazione e analisi dei segnali elettroencefalografici sono fondamentali per garantire la comparabilità tra gli studi e la possibilità di trarre conclusioni solide. Solo attraverso un approccio rigoroso e concertato sarà possibile raggiungere una comprensione più chiara delle alterazioni elettroencefalografiche nei disturbi psichiatrici e identificare biomarcatori validi e affidabili per la diagnosi, il monitoraggio e l'intervento terapeutico.

In conclusione, una conoscenza più approfondita dei correlati elettroencefalografici e delle disfunzioni cognitive permetterebbe l'ideazione di strategie di prevenzione per lo sviluppo dei disturbi e di trattamenti più efficienti che conducano a un miglior esito. Ciò consentirebbe al paziente



il pieno recupero delle facoltà pregresse e un aumento della qualità della vita, e comporterebbe benefici aggiuntivi alla società riducendo la pressione sul sistema sanitario e i costi indiretti legati ai disturbi psichiatrici.

## Riferimenti bibliografici

- Abbassi, E., Kahlaoui, K., Wilson, M. A., & Joannette, Y. (2011). Processing the emotions in words: The complementary contributions of the left and right hemispheres. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, *11*, 372–385.
- Abhang, P.A., Gawali, B.W., Mehrotra, S.C., 2016. Chapter3–Technical aspects of brain rhythms and speech parameters. In: Abhang, P.A., Gawali, B.W., Mehrotra, S.C. (Eds.), *Introduction to EEG- and Speech – Based Emotion Recognition*. Academic Press, pp. 51 –79.
- About RDoC. (2023, maggio 7). National Institute of Mental Health (NIMH). <https://www.nimh.nih.gov/research/research-funded-by-nimh/rdoc/about-rdoc>
- Acheson, A., Conover, J. C., Fandl, J. P., DeChiara, T. M., Russell, M., Thadani, A., Squinto, S. P., Yancopoulos, G. D., & Lindsay, R. M. (1995). A BDNF autocrine loop in adult sensory neurons prevents cell death. *Nature*, *374*(6521), Articolo 6521. <https://doi.org/10.1038/374450a0>
- Adeli, H., Ghosh-Dastidar, S., & Dadmehr, N. (2007). A wavelet-chaos methodology for analysis of EEGs and EEG subbands to detect seizure and epilepsy. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, *54*(2), Articolo 2.
- Ader, R., Felten, D. L., & Cohen, N. (2001). *Psychoneuroimmunology* (3rd ed.). San Diego, CA: Academic Press
- Aftanas, L. I., & Golocheikine, S. A. (2001). Human anterior and frontal midline theta and lower alpha reflect emotionally positive state and internalized attention: High-resolution EEG investigation of meditation. *Neuroscience Letters*, *310*(1), Articolo 1. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(01\)02094-8](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(01)02094-8)
- Aftanas, L. I., Varlamov, A. A., Pavlov, S. V., Makhnev, V. P., & Reva, N. V. (2002). Time-dependent cortical asymmetries induced by emotional arousal: EEG analysis of event-related synchronization and desynchronization in individually defined frequency bands. *International Journal of Psychophysiology*, *44*(1), Articolo 1. [https://doi.org/10.1016/S0167-8760\(01\)00194-5](https://doi.org/10.1016/S0167-8760(01)00194-5)
- Ahern, E., & Semkovska, M. (2017). Cognitive functioning in the first-episode of major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. *Neuropsychology*, *31*(1), Articolo 1.
- Airaksinen, E., Larsson, M., Lundberg, I., & Forsell, Y. (2004). Cognitive functions in depressive disorders: Evidence from a population-based study. *Psychological medicine*, *34*(1), Articolo 1.

- Aizenstein, H. J., Butters, M. A., Wu, M., Mazurkewicz, L. M., Stenger, V. A., Gianaros, P. J., Becker, J. T., Reynolds III, C. F., & Carter, C. S. (2009). Altered functioning of the executive control circuit in late-life depression: Episodic and persistent phenomena. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 17(1), Articolo 1.
- Akhtar, S., Justice, L. V., Loveday, C., & Conway, M. A. (2017). Switching memory perspective. *Consciousness and Cognition*, 56, 50–57.
- Aksoy, M., Ufodiana, C. E., Bateson, A. D., Martin, S., & Asghar, A. U. (2021). A comparative experimental study of visual brain event-related potentials to a working memory task: virtual reality head-mounted display versus a desktop computer screen. *Experimental Brain Research*, 239, 3007-3022.
- American Psychiatric Association. (1952). *Diagnostic and statistical Manual of Mental Disorder* (1° edizione). Washington, DC: American Psychiatric Association
- American Psychiatric Association. (1968). *Diagnostic and statistical Manual of Mental Disorder* (2° edizione). Washington, DC: American Psychiatric Association
- American Psychiatric Association. (1980). *Diagnostic and statistical Manual of Mental Disorder* (3° edizione). Washington, DC: American Psychiatric Association
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical Manual of Mental Disorder* (5° edizione). Washington, DC: American Psychiatric Association
- Areces, D., Rodríguez, C., García, T., Cueli, M., & González-Castro, P. (2018). Efficacy of a Continuous Performance Test Based on Virtual Reality in the Diagnosis of ADHD and Its Clinical Presentations. *Journal of Attention Disorders*, 22(11), Articolo 11. <https://doi.org/10.1177/1087054716629711>
- Armstrong, T., & Olatunji, B. O. (2012). Eye tracking of attention in the affective disorders: A meta-analytic review and synthesis. *Clinical Psychology Review*, 32(8), Articolo 8. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2012.09.004>
- Arns, M., Etkin, A., Hegerl, U., Williams, L. M., DeBattista, C., Palmer, D. M., Fitzgerald, P. B., Harris, A., deBeuss, R., & Gordon, E. (2015). Frontal and rostral anterior cingulate (rACC) theta EEG in depression: Implications for treatment outcome? *European Neuropsychopharmacology*, 25(8), Articolo 8.

- Auerbach, R. P., Stanton, C. H., Proudfit, G. H., & Pizzagalli, D. A. (2015). Self-referential processing in depressed adolescents: A high-density event-related potential study. *Journal of abnormal psychology, 124*(2), Articolo 2.
- Avgerinos, K. I., Spyrou, N., Mantzoros, C. S., & Dalamaga, M. (2019). Obesity and cancer risk: Emerging biological mechanisms and perspectives. *Obesity: the 21st century epidemic, 92*, 121–135. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.11.001>
- Avram, J., Balteş, F. R., Miclea, M., & Miu, A. C. (2010). Frontal EEG activation asymmetry reflects cognitive biases in anxiety: Evidence from an emotional face Stroop task. *Applied psychophysiology and biofeedback, 35*, 285–292.
- Azuma, R. T. (1997). A Survey of Augmented Reality. *Presence: teleoperators & virtual environments, 6*(4), 355-385.
- Baddeley, A. (1992). Working memory. *Science, 255*(5044), Articolo 5044.
- Baddeley, A. (1996). Exploring the central executive. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology Section A, 49*(1), Articolo 1.
- Ball, T. M. (2006). Cortisol Circadian Rhythms and Stress Responses in Infants at Risk of Allergic Disease. *Neuroimmunomodulation, 13*(5–6), Articolo 5–6. <https://doi.org/10.1159/000104857>
- Banasr, M., Hery, M., Printemps, R., & Daszuta, A. (2004). Serotonin-induced increases in adult cell proliferation and neurogenesis are mediated through different and common 5-HT receptor subtypes in the dentate gyrus and the subventricular zone. *Neuropsychopharmacology, 29*(3), Articolo 3.
- Barbera Diego. (2023, 24 gennaio). Come sarà il visore Apple Reality Pro. *Wired* <https://www.wired.it/article/visore-apple-reality-pro-scheda-uscita/>
- Barbera Diego. (2022, 3 maggio). Meta lancerà quattro visori per la realtà virtuale da qui al 2024. *Wired*. <https://www.wired.it/article/meta-visore-vr/>
- Bear, M. F., Connors, B. W., Paradiso, M. A., (2016). *Neuroscienze. Esplorando il cervello*. Edra
- Beck, A. T. (1979). *Cognitive therapy and the emotional disorders*. Penguin.
- Beck, J. G., Palyo, S. A., Winer, E. H., Schwagler, B. E., & Ang, E. J. (2007). Virtual Reality Exposure Therapy for PTSD Symptoms After a Road Accident: An Uncontrolled Case Series. *Behavior Therapy, 38*(1), Articolo 1. <https://doi.org/10.1016/j.beth.2006.04.001>

- Bedwell, J. S., Spencer, C. C., Chan, C. C., Butler, P. D., Sehatpour, P., & Schmidt, J. (2018). The P1 visual-evoked potential, red light, and transdiagnostic psychiatric symptoms. *Brain research*, 1687, 144-154.
- Biringer, E., Lundervold, A., Stordal, K., Mykletun, A., Egeland, J., Bottlender, R., & Lund, A. (2005). Executive function improvement upon remission of recurrent unipolar depression. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 255, 373–380.
- Blaustein, I. (2013). *Do we need 4k resolution for immersive VR?*, in “Gamasutra” (2019), <https://www.gamedeveloper.com/business/do-we-need-4k-resolution-for-immersive-vr>
- Bordnick, P. S., Copp, H. L., Traylor, A., Graap, K. M., Carter, B. L., Walton, A., & Ferrer, M. (2009). Reactivity to Cannabis Cues in Virtual Reality Environments. *Journal of Psychoactive Drugs*, 41(2), Articolo 2. <https://doi.org/10.1080/02791072.2009.10399903>
- Bordnick, P. S., Graap, K. M., Copp, H. L., Brooks, J., & Ferrer, M. (2005). Virtual reality cue reactivity assessment in cigarette smokers. *CyberPsychology & Behavior*, 8(5), Articolo 5.
- Brezun, J., & Daszuta, A. (2000). Serotonergic reinnervation reverses lesion-induced decreases in PSA-NCAM labeling and proliferation of hippocampal cells in adult rats. *Hippocampus*, 10(1), Articolo 1.
- Bromet, E., Andrade, L. H., Hwang, I., Sampson, N. A., Alonso, J., De Girolamo, G., De Graaf, R., Demyttenaere, K., Hu, C., & Iwata, N. (2011). Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC medicine*, 9(1), Articolo 1.
- Burkhouse, K. L., Owens, M., Feurer, C., Sosoo, E., Kudinova, A., & Gibb, B. E. (2017). Increased neural and pupillary reactivity to emotional faces in adolescents with current and remitted major depressive disorder. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 12(5), Articolo 5. <https://doi.org/10.1093/scan/nsw184>
- Burns, D. D. (1999). *The feeling good handbook*. Plume New York.
- Burt, D. B., Zembar, M. J., & Niederehe, G. (1995). Depression and memory impairment: A meta-analysis of the association, its pattern, and specificity. *Psychological bulletin*, 117(2), Articolo 2.
- Buyukdura, J. S., McClintock, S. M., & Croarkin, P. E. (2011). Psychomotor retardation in depression: Biological underpinnings, measurement, and treatment. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 35(2), Articolo 2.

- Cai, H., Han, J., Chen, Y., Sha, X., Wang, Z., Hu, B., Yang, J., Feng, L., Ding, Z., Chen, Y., & Gutknecht, J. (2018). A Pervasive Approach to EEG-Based Depression Detection. *Complexity*, 2018, 1–13. <https://doi.org/10.1155/2018/5238028>
- Camacho-Conde, J. A., Legarra, L., Bolinches, V. M., Cano, P., Guasch, M., Llanos-Torres, M., Serret, V., Mejías, M., & Climent, G. (2021). Assessment of Attentional Processes in Patients with Anxiety-Depressive Disorders Using Virtual Reality. *Journal of Personalized Medicine*, 11(12), Articolo 12. <https://doi.org/10.3390/jpm11121341>
- Carl, E., Stein, A. T., Levihn-Coon, A., Pogue, J. R., Rothbaum, B., Emmelkamp, P., Asmundson, G. J. G., Carlbring, P., & Powers, M. B. (2019). Virtual reality exposure therapy for anxiety and related disorders: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Anxiety Disorders*, 61, 27–36. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2018.08.003>
- Carlin, J., Ozaki, Y., Byrne, G., Brown, R., & Borden, E. (1989). Interferons and indoleamine 2, 3-dioxygenase: Role in antimicrobial and antitumor effects. *Experientia*, 45, 535–541.
- Caseras, X., Garner, M., Bradley, B. P., & Mogg, K. (2007). Biases in visual orienting to negative and positive scenes in dysphoria: An eye movement study. *Journal of abnormal psychology*, 116(3), Articolo 3.
- Caspi, A., Hariri, A. R., Holmes, A., Uher, R., & Moffitt, T. E. (2010). Genetic sensitivity to the environment: The case of the serotonin transporter gene and its implications for studying complex diseases and traits. *American journal of Psychiatry*, 167(5), Articolo 5.
- Castaneda, A., Suvisaari, J., Marttunen, M., Perälä, J., Saarni, S., Aalto-Setälä, T., Aro, H., Koskinen, S., Lönnqvist, J., & Tuulio-Henriksson, A. (2008). Cognitive functioning in a population-based sample of young adults with a history of non-psychotic unipolar depressive disorders without psychiatric comorbidity. *Journal of affective disorders*, 110(1–2), Articolo 1–2.
- Castrén, E. (2013). Neuronal Network Plasticity and Recovery From Depression. *JAMA Psychiatry*, 70(9), Articolo 9. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.1>
- Cavanagh, J. F., & Frank, M. J. (2014). Frontal theta as a mechanism for cognitive control. *Trends in Cognitive Sciences*, 18(8), Articolo 8. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2014.04.012>
- Cesa, G. L., Manzoni, G. M., Bacchetta, M., Castelnuovo, G., Conti, S., Gaggioli, A., Mantovani, F., Molinari, E., Cárdenas-López, G., & Riva, G. (2013). Virtual reality for enhancing the cognitive

behavioral treatment of obesity with binge eating disorder: Randomized controlled study with one-year follow-up. *Journal of medical Internet research*, 15(6), Articolo 6.

Chen, K., Barnes-Horowitz, N., Treanor, M., Sun, M., Young, K. S., & Craske, M. G. (2021). Virtual Reality Reward Training for Anhedonia: A Pilot Study. *Frontiers in Psychology*, 11, 613617. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.613617>

Choi, K. W., Kim, Y.-K., & Jeon, H. J. (2020). Comorbid Anxiety and Depression: Clinical and Conceptual Consideration and Transdiagnostic Treatment. In Y.-K. Kim (A c. Di), *Anxiety Disorders: Rethinking and Understanding Recent Discoveries* (pp. 219–235). Springer Singapore. [https://doi.org/10.1007/978-981-32-9705-0\\_14](https://doi.org/10.1007/978-981-32-9705-0_14)

Christensen, H., Griffiths, K., Mackinnon, A., & Jacomb, P. (1997). A quantitative review of cognitive deficits in depression and Alzheimer-type dementia. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 3(6), Articolo 6. Cambridge Core. <https://doi.org/10.1017/S1355617797006310>

Chung, S. W., Hoy, K. E., & Fitzgerald, P. B. (2015). Theta-burst stimulation: A new form of TMS treatment for depression? *Depression and Anxiety*, 32(3), Articolo 3. <https://doi.org/10.1002/da.22335>

Cipolletta, S., Malighetti, C., Serino, S., Riva, G., & Winter, D. (2017). Intrapersonal, interpersonal, and physical space in anorexia nervosa: A virtual reality and repertory grid investigation. *Psychiatry Research*, 252, 87–93. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.02.060>

Clark, A. (2013). Whatever next? Predictive brains, situated agents, and the future of cognitive science. *Behavioral & Brain Sciences*, 36, 181–204.

Clementz, B. A., Sponheim, S. R., Iacono, W. G., & Beiser, M. (1994). Resting EEG in first-episode schizophrenia patients, bipolar psychosis patients, and their first-degree relatives. *Psychophysiology*, 31(5), Articolo 5.

Cole, H. W., & Ray, W. J. (1985). EEG correlates of emotional tasks related to attentional demands. *International Journal of Psychophysiology*, 3(1), Articolo 1.

Colombo, D., Suso-Ribera, C., Ortigosa-Beltrán, I., Fernández-Álvarez, J., García-Palacios, A., & Botella, C. (2022). Behavioral Activation through Virtual Reality for Depression: A Single Case Experimental Design with Multiple Baselines. *Journal of Clinical Medicine*, 11(5), Articolo 5. <https://doi.org/10.3390/jcm11051262>

- Conradi, H., Ormel, J., & De Jonge, P. (2011). Presence of individual (residual) symptoms during depressive episodes and periods of remission: A 3-year prospective study. *Psychological medicine*, *41*(6), Articolo 6.
- Cook, I. A., Hunter, A. M., Korb, A. S., & Leuchter, A. F. (2014). Do prefrontal midline electrodes provide unique neurophysiologic information in Major Depressive Disorder? *Journal of Psychiatric Research*, *53*, 69–75. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2014.01.018>
- Coretti, S., Rumi, F., & Cicchetti, A. (2019). The Social Cost of Major Depression: A Systematic Review. *Review of European Studies*, *11*(1), Articolo 1.
- Cornwell, B. R., Heller, R., Biggs, A., Pine, D. S., & Grillon, C. (2010). Becoming the center of attention in social anxiety disorder: Startle reactivity to a virtual audience during speech anticipation. *The Journal of clinical psychiatry*, *71*(7), Articolo 7.
- Cornwell, B. R., Salvatore, G., Colon-Rosario, V., Latov, D. R., Holroyd, T., Carver, F. W., Coppola, R., Manji, H. K., Zarate, C. A., & Grillon, C. (2010). Abnormal Hippocampal Functioning and Impaired Spatial Navigation in Depressed Individuals: Evidence From Whole-Head Magnetoencephalography. *American Journal of Psychiatry*, *167*(7), Articolo 7. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09050614>
- Costanzo, M. E., Leaman, S., Jovanovic, T., Norrholm, S. D., Rizzo, A. A., Taylor, P., & Roy, M. J. (2014). Psychophysiological response to virtual reality and subthreshold posttraumatic stress disorder symptoms in recently deployed military. *Psychosomatic Medicine*, *76*(9), Articolo 9.
- Côté, S., & Bouchard, S. (2005). Documenting the Efficacy of Virtual Reality Exposure with Psychophysiological and Information Processing Measures. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, *30*(3), Articolo 3. <https://doi.org/10.1007/s10484-005-6379-x>
- Coutinho, A. E., & Chapman, K. E. (2011). The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights. *Endo-Immunology: Interactions between the Immune and Endocrine Systems*, *335*(1), Articolo 1. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2010.04.005>
- Craig, T. K., Rus-Calafell, M., Ward, T., Leff, J. P., Huckvale, M., Howarth, E., Emsley, R., & Garety, P. A. (2018). AVATAR therapy for auditory verbal hallucinations in people with psychosis: A single-blind, randomised controlled trial. *The Lancet Psychiatry*, *5*(1), Articolo 1. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(17\)30427-3](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30427-3)



- Cushman, L. A., Stein, K., & Duffy, C. J. (2008). Detecting navigational deficits in cognitive aging and Alzheimer disease using virtual reality. *Neurology*, *71*(12), Articolo 12. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000326262.67613.fe>
- Cuthbert, B. N., & Insel, T. R. (2013). Toward the future of psychiatric diagnosis: The seven pillars of RDoC. *BMC Medicine*, *11*(1), Articolo 1. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-126>
- Czerwińska, A., & Pawłowski, T. (2020). Cognitive dysfunctions in depression—significance, description and treatment prospects. *Psychiatr. Pol*, *54*(3), 453-466.
- da Costa, R. Q. M., Pompeu, J. E., Moretto, E., Silva, J. M., dos Santos, M. D., Nitrini, R., & Brucki, S. M. D. (2022a). Two Immersive Virtual Reality Tasks for the Assessment of Spatial Orientation in Older Adults with and Without Cognitive Impairment: Concurrent Validity, Group Comparison, and Accuracy Results. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *28*(5), Articolo 5. Cambridge Core. <https://doi.org/10.1017/S1355617721000655>
- Da Costa, R. T., Sardinha, A., & Nardi, A. E. (2008). Virtual reality exposure in the treatment of fear of flying. *Aviation, space, and environmental medicine*, *79*(9), 899-903.
- Dai, Z., De Souza, J., Lim, J., Ho, P. M., Chen, Y., Li, J., Thakor, N., Bezerianos, A., & Sun, Y. (2017). EEG Cortical Connectivity Analysis of Working Memory Reveals Topological Reorganization in Theta and Alpha Bands. *Frontiers in Human Neuroscience*, *11*, 237. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00237>
- Damborská, A., Honzírková, E., Barteček, R., Hořínková, J., Fedorová, S., Ondruš, Š., Michel, C. M., & Rubega, M. (2020). Altered directed functional connectivity of the right amygdala in depression: High-density EEG study. *Scientific reports*, *10*(1), Articolo 1.
- Dannlowski, U., Ohrmann, P., Bauer, J., Kugel, H., Arolt, V., Heindel, W., Kersting, A., Baune, B. T., & Suslow, T. (2007). Amygdala reactivity to masked negative faces is associated with automatic judgmental bias in major depression: A 3 T fMRI study. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, *32*(6), Articolo 6.
- Dannlowski, U., Ohrmann, P., Konrad, C., Domschke, K., Bauer, J., Kugel, H., Hohoff, C., Schöning, S., Kersting, A., & Baune, B. T. (2009). Reduced amygdala–prefrontal coupling in major depression: Association with MAOA genotype and illness severity. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, *12*(1), Articolo 1.
- Davidson, R. J. (1992). Anterior cerebral asymmetry and the nature of emotion. *Brain and cognition*, *20*(1), Articolo 1.

- Davidson, R. J. (1995). *Cerebral asymmetry, emotion, and affective style*.
- Davidson, R. J., & Fox, N. A. (1989). Frontal brain asymmetry predicts infants' response to maternal separation. *Journal of abnormal psychology, 98*(2), Articolo 2.
- de Aguiar Neto, F. S., & Rosa, J. L. G. (2019). Depression biomarkers using non-invasive EEG: A review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 105*, 83–93.
- de la Fuente, J., Bethencourt, J., Acosta, L., Villaverde, M., & Gracia, R. (2008). Agoraphobia: Combined treatment and virtual reality. Preliminary results. *Actas Esp Psiquiatr, 36*(2), Articolo 2.
- Dean, J., & Keshavan, M. (2017). The neurobiology of depression: An integrated view. *Asian Journal of Psychiatry, 27*, 101–111. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2017.01.025>
- Dehn, L. B., & Beblo, T. (2019). Verstimmt, verzerrt, vergesslich: Das Zusammenwirken emotionaler und kognitiver Dysfunktionen bei Depression. *neuropsychiatrie, 33*(3), Articolo 3. <https://doi.org/10.1007/s40211-019-0307-4>
- Dell'Acqua, C., Ghiasi, S., Messerotti Benvenuti, S., Greco, A., Gentili, C., & Valenza, G. (2021). Increased functional connectivity within alpha and theta frequency bands in dysphoria: A resting-state EEG study. *Journal of Affective Disorders, 281*, 199–207. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.12.015>
- Delorme, A., & Makeig, S. (2004). EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *Journal Of Neuroscience Methods, 134*(1), 9-21
- Deppermann, S., Notzon, S., Kroczeck, A., Rosenbaum, D., Haeussinger, F., Diemer, J., Domschke, K., Fallgatter, A., Ehlis, A.-C., & Zwanzger, P. (2016). Functional co-activation within the prefrontal cortex supports the maintenance of behavioural performance in fear-relevant situations before an iTBS modulated virtual reality challenge in participants with spider phobia. *Behavioural brain research, 307*, 208–217.
- Dubey, A.K., Saraswat, M., Kapoor, R. et al. Improved method for analyzing electrical data obtained from EEG for better diagnosis of brain related disorders. *Multimed Tools Appl* 81, 35223–35244 (2022). <https://doi.org/10.1007/s11042-021-11826-8>

- Nelson, B. D., Kessel, E. M., Klein, D. N., & Shankman, S. A. (2018). Depression symptom dimensions and asymmetrical frontal cortical activity while anticipating reward. *Psychophysiology*, *55*(1), e12892.
- Diamond, A. (2013). Executive Functions. *Annual Review of Psychology*, *64*(1), Articolo 1. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-113011-143750>
- Difede, J., Cukor, J., Jayasinghe, N., Patt, I., Jedel, S., Spielman, L., Giosan, C., & Hoffman, H. G. (2007). Virtual reality exposure therapy for the treatment of posttraumatic stress disorder following September 11, 2001. *Journal of clinical psychiatry*, *68*(11), Articolo 11.
- Disner, S. G., Beevers, C. G., Haigh, E. A., & Beck, A. T. (2011). Neural mechanisms of the cognitive model of depression. *Nature Reviews Neuroscience*, *12*(8), Articolo 8.
- Drevets, W. C., Price, J. L., Simpson Jr, J. R., Todd, R. D., Reich, T., Vannier, M., & Raichle, M. E. (1997). Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature*, *386*(6627), Articolo 6627.
- Drevets, W. C., Savitz, J., & Trimble, M. (2008). The subgenual anterior cingulate cortex in mood disorders. *CNS spectrums*, *13*(8), Articolo 8.
- Egede, L. E. (2008). Depression: Greater effect on overall health than angina, arthritis, asthma or diabetes. *Evidence-based mental health*, *11*(2), Articolo 2.
- El Mansari, M., Guiard, B. P., Chernoloz, O., Ghanbari, R., Katz, N., & Blier, P. (2010). Relevance of norepinephrine–dopamine interactions in the treatment of major depressive disorder. *CNS neuroscience & therapeutics*, *16*(3), Articolo 3.
- Elliott, R., Sahakian, B., Herrod, J., Robbins, T., & Paykel, E. (1997). Abnormal response to negative feedback in unipolar depression: Evidence for a diagnosis specific impairment. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *63*(1), Articolo 1.
- Ershler, W. B., & Keller, E. T. (2000). Age-associated increased interleukin-6 gene expression, late-life diseases, and frailty. *Annual review of medicine*, *51*(1), Articolo 1.
- Etkin, A., Egner, T., & Kalisch, R. (2011). Emotional processing in anterior cingulate and medial prefrontal cortex. *Trends in cognitive sciences*, *15*(2), Articolo 2.
- Evans, P., Hucklebridge, F., & Clow, A. (2000). *Mind, immunity and health: The science of psychoneuroimmunology*. Free Association Books.

- Everaert, J., Grahek, I., & Koster, E. H. (2017). Individual differences in cognitive control over emotional material modulate cognitive biases linked to depressive symptoms. *Cognition and Emotion*, 31(4), Articolo 4.
- Fajnerová, I., Rodriguez, M., Levčik, D., Konrádová, L., Mikoláš, P., Brom, C., Stuchlík, A., Vlček, K., & Horáček, J. (2014). A virtual reality task based on animal research—spatial learning and memory in patients after the first episode of schizophrenia. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 8, 157.
- Falconer, C. J., Rovira, A., King, J. A., Gilbert, P., Antley, A., Fearon, P., Ralph, N., Slater, M., & Brewin, C. R. (2016). Embodying self-compassion within virtual reality and its effects on patients with depression. *BJPsych Open*, 2(1), Articolo 1. <https://doi.org/10.1192/bjpo.bp.115.002147>
- Fehribach, J. R., Toffolo, M. B. J., Cornelisz, I., van Klaveren, C., van Straten, A., van Gelder, J.-L., & Donker, T. (2021). Virtual Reality Self-help Treatment for Aviophobia: Protocol for a Randomized Controlled Trial. *JMIR Research Protocols*, 10(4), Articolo 4. <https://doi.org/10.2196/22008>
- Feighner, J. P., Robins, E., Guze, S. B., Woodruff, R. A., Winokur, G., & Munoz, R. (1972). Diagnostic criteria for use in psychiatric research. *Archives of general psychiatry*, 26(1), 57-63.
- Felger, J. C., & Lotrich, F. E. (2013). Inflammatory cytokines in depression: Neurobiological mechanisms and therapeutic implications. *Neuroscience*, 246, 199–229. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.04.060>
- Fernandez-Alvarez, J., Colombo, D., Suso-Ribera, C., Chirico, A., Serino, S., Di Lernia, D., Palacios, A. G., Riva, G., & Botella, C. (2021). Using virtual reality to target positive autobiographical memory in individuals with moderate-to-moderately severe depressive symptoms: A single case experimental design. *Internet Interventions*, 25, 100407.
- Fernández-Sotos, P., Fernández-Caballero, A., & Rodríguez-Jimenez, R. (2020). Virtual reality for psychosocial remediation in schizophrenia: A systematic review. *The European Journal of Psychiatry*, 34, 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.ejpsy.2019.12.003>
- Ferrand, M., Ruffault, A., Tytelman, X., Flahault, C., & Négovanska, V. (2015). A Cognitive and Virtual Reality Treatment Program for the Fear of Flying. *Aerospace Medicine and Human Performance*, 86(8), Articolo 8. <https://doi.org/10.3357/AMHP.4211.2015>

- Ferrer-Garcia, M., & Gutierrez-Maldonado, J. (2011). Virtual reality exposure in patients with eating disorders: Influence of symptom severity and presence. *Annual Review of Cybertherapy and Telemedicine 2011*, 80–85.
- Finotti, G., & Costantini, M. (2016). Multisensory body representation in autoimmune diseases. *Scientific reports*, 6(1), Articolo 1.
- Finotti, G., Migliorati, D., & Costantini, M. (2015). Multisensory Integration, Bodily Self-Consciousness and disorders of the immune system. *PsychoNeuroImmunology Research Society's 22nd Annual Scientific Meeting*, 49, e31. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.06.122>
- Fodor, L. A., Coteș, C. D., Cuijpers, P., Szamoskozi, Ștefan, David, D., & Cristea, I. A. (2018). The effectiveness of virtual reality based interventions for symptoms of anxiety and depression: A meta-analysis. *Scientific Reports*, 8(1), Articolo 1. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-28113-6>
- Freeman, D., Bradley, J., Antley, A., Bourke, E., DeWeever, N., Evans, N., Černis, E., Sheaves, B., Waite, F., & Dunn, G. (2016). Virtual reality in the treatment of persecutory delusions: Randomised controlled experimental study testing how to reduce delusional conviction. *The British Journal of Psychiatry*, 209(1), Articolo 1.
- Freeman, D., Evans, N., Lister, R., Antley, A., Dunn, G., & Slater, M. (2014). Height, social comparison, and paranoia: An immersive virtual reality experimental study. *Psychiatry research*, 218(3), Articolo 3.
- Freeman, D., Reeve, S., Robinson, A., Ehlers, A., Clark, D., Spanlang, B., & Slater, M. (2017). Virtual reality in the assessment, understanding, and treatment of mental health disorders. *Psychological Medicine*, 47(14), Articolo 14. <https://doi.org/10.1017/S003329171700040X>
- Freeman, W., & Quiroga, R. Q. (2012). *Imaging brain function with EEG: advanced temporal and spatial analysis of electroencephalographic signals*. Springer Science & Business Media.
- Friston, K. (2012). Embodied inference and spatial cognition. *Cognitive Processing*, 13(1), Articolo 1. <https://doi.org/10.1007/s10339-012-0519-z>
- Friston, K., Daunizeau, J., Kilner, J., & Kiebel, S. J. (2010). Action and behavior: A free-energy formulation. *Biological Cybernetics*, 102, 227–260.
- Frodl, T., Jäger, M., Born, C., Ritter, S., Kraft, E., Zetzsche, T., Bottlender, R., Leinsinger, G., Reiser, M., & Möller, H.-J. (2008). Anterior cingulate cortex does not differ between patients with major

depression and healthy controls, but relatively large anterior cingulate cortex predicts a good clinical course. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 163(1), Articolo 1.

- Dharmadhikari, A. S., Tandle, A. L., Jaiswal, S. V., Sawant, V.A., Vahia, V.N., & Jog, N. (2018). Frontal Theta Asymmetry as a Biomarker of Depression. *East Asian Archives of Psychiatry*, 28(1), Articolo 1. <https://doi.org/10.12809/eaap181705>
- Gaffrey, M. S., Barch, D. M., Singer, J., Shenoy, R., & Luby, J. L. (2013). Disrupted amygdala reactivity in depressed 4-to 6-year-old children. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 52(7), Articolo 7.
- Fitzgerald, P.J., Watson, B.O. (2018). Gamma oscillations as a biomarker for major depression: an emerging topic. *Transl Psychiatry* 8, 177. <https://doi.org/10.1038/s41398-018-0239-y>
- García-Rodríguez, O., Weidberg, S., Gutiérrez-Maldonado, J., & Secades-Villa, R. (2013). Smoking a virtual cigarette increases craving among smokers. *Addictive Behaviors*, 38(10), Articolo 10. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2013.05.007>
- Gärtner, M., Ghisu, M. E., Scheidegger, M., Bönke, L., Fan, Y., Stippl, A., Herrera-Melendez, A.-L., Metz, S., Winnebeck, E., & Fissler, M. (2018). Aberrant working memory processing in major depression: Evidence from multivoxel pattern classification. *Neuropsychopharmacology*, 43(9), Articolo 9.
- Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Genetic relationship between five psychiatric disorders estimated from genome-wide SNPs. *Nat Genet* 45, 984–994 (2013). <https://doi.org/10.1038/ng.2711>
- Gerardi, M., Rothbaum, B. O., Ressler, K., Heekin, M., & Rizzo, A. (2008). Virtual reality exposure therapy using a virtual Iraq: Case report. *Journal of Traumatic stress: official Publication of The International society for Traumatic stress studies*, 21(2), Articolo 2.
- Gevins, A. S., Zeitlin, G., Yingling, C. D., Doyle, J. C., Dedon, M., Schaffer, R. E., Roumasset, J., & Yeager, C. L. (1979). EEG patterns during 'cognitive'tasks. I. Methodology and analysis of complex behaviors. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 47(6), Articolo 6.
- Gilbody, S., Richards, D., Brealey, S., & Hewitt, C. (2007). Screening for depression in medical settings with the Patient Health Questionnaire (PHQ): A diagnostic meta-analysis. *Journal of General Internal Medicine*, 22(11), Articolo 11. <https://doi.org/10.1007/s11606-007-0333-y>

- Goeleven, E., De Raedt, R., Baert, S., & Koster, E. H. W. (2006). Deficient inhibition of emotional information in depression. *Journal of Affective Disorders*, 93(1), Articolo 1. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2006.03.007>
- Gonda, X., Pompili, M., Serafini, G., Carvalho, A. F., Rihmer, Z., & Dome, P. (2015). The role of cognitive dysfunction in the symptoms and remission from depression. *Annals of General Psychiatry*, 14(1), Articolo 1. <https://doi.org/10.1186/s12991-015-0068-9>
- Gorini, A., Griez, E., Petrova, A., & Riva, G. (2010). Assessment of the emotional responses produced by exposure to real food, virtual food and photographs of food in patients affected by eating disorders. *Annals of general psychiatry*, 9(1), 1-10.
- Gotlib, I. H. (1998). EEG alpha asymmetry, depression, and cognitive functioning. *Cognition & Emotion*, 12(3), Articolo 3.
- Gotlib, I. H., Jonides, J., Buschkuhl, M., & Joormann, J. (2011). Memory for affectively valenced and neutral stimuli in depression: Evidence from a novel matching task. *Cognition and Emotion*, 25(7), Articolo 7. <https://doi.org/10.1080/02699931.2010.538374>
- Gotlib, I. H., & Joormann, J. (2010). Cognition and Depression: Current Status and Future Directions. *Annual Review of Clinical Psychology*, 6(1), Articolo 1. <https://doi.org/10.1146/annurev.clinpsy.121208.131305>
- Gould, N. F., Holmes, M. K., Fantie, B. D., Luckenbaugh, D. A., Pine, D. S., Gould, T. D., ... & Zarate Jr., MD, C. A. (2007). Performance on a virtual reality spatial memory navigation task in depressed patients. *American Journal of Psychiatry*, 164(3), 516-519.
- Greenberg, P. E., Fournier, A.-A., Sisitsky, T., Pike, C. T., & Kessler, R. C. (2015). The economic burden of adults with major depressive disorder in the United States (2005 and 2010). *The Journal of clinical psychiatry*, 76(2), Articolo 2.
- Greenwood, K. E., Morris, R., Smith, V., Jones, A.-M., Pearman, D., & Wykes, T. (2016). Virtual shopping: A viable alternative to direct assessment of real life function? *Schizophrenia Research*, 172(1–3), Articolo 1–3. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.02.029>
- Grin-Yatsenko, V. A., Baas, I., Ponomarev, V. A., & Kropotov, J. D. (2009). EEG Power Spectra at Early Stages of Depressive Disorders. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 26(6), Articolo 6. <https://doi.org/10.1097/WNP.0b013e3181c298fe>



- Grunewald, M., Döhnert, M., Brandeis, D., Klein, A. M., Von Klitzing, K., Matuschek, T., & Stadelmann, S. (2019). Attenuated LPP to emotional face stimuli associated with parent-and self-reported depression in children and adolescents. *Journal of abnormal child psychology*, *47*, 109–118.
- Guitard, T., Bouchard, S., Bélanger, C., & Berthiaume, M. (2019). Exposure to a standardized catastrophic scenario in virtual reality or a personalized scenario in imagination for generalized anxiety disorder. *Journal of clinical Medicine*, *8*(3), Articolo 3.
- Gutiérrez-Maldonado, J., Ferrer-García, M., Caqueo-Urizar, A., & Letosa-Porta, A. (2006). Assessment of emotional reactivity produced by exposure to virtual environments in patients with eating disorders. *CyberPsychology & Behavior*, *9*(5), Articolo 5.
- Gutiérrez-Maldonado, J., Wiederhold, B. K., & Riva, G. (2016). Future directions: How virtual reality can further improve the assessment and treatment of eating disorders and obesity. *Cyberpsychology, Behavior, and Social Networking*, *19*(2), Articolo 2.
- Gutiérrez-Rojas, L., Porrás-Segovia, A., Dunne, H., Andrade-González, N., & Cervilla, J. A. (2020). Prevalence and correlates of major depressive disorder: A systematic review. *Brazilian Journal of Psychiatry*, *42*(6), Articolo 6. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2020-0650>
- Habak, S., Bennett, J., Davies, A., Davies, M., Christensen, H., & Boydell, K. M. (2021). Edge of the present: A virtual reality tool to cultivate future thinking, positive mood and wellbeing. *International journal of environmental research and public health*, *18*(1), Articolo 1.
- Hamilton-West, K. (2011). *Psychobiological processes in health and illness*. Great Britain, TJ International Ltd, Padstow, Cornwall
- Hammer-Helmich, L., Haro, J. M., Jönsson, B., Tanguy Melac, A., Di Nicola, S., Chollet, J., Milea, D., Rive, B., & Saragoussi, D. (2018). Functional impairment in patients with major depressive disorder: The 2-year PERFORM study. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 239–249.
- Hannesdóttir, D. K., Doxie, J., Bell, M. A., Ollendick, T. H., & Wolfe, C. D. (2010). A longitudinal study of emotion regulation and anxiety in middle childhood: Associations with frontal EEG asymmetry in early childhood. *Developmental Psychobiology: The Journal of the International Society for Developmental Psychobiology*, *52*(2), Articolo 2.
- Harmer, C. J., Goodwin, G. M., & Cowen, P. J. (2009). Why do antidepressants take so long to work? A cognitive neuropsychological model of antidepressant drug action. *The British Journal of Psychiatry*, *195*(2), Articolo 2.



- Harris, S. R., Kemmerling, R. L., & North, M. M. (2002). Brief virtual reality therapy for public speaking anxiety. *Cyberpsychology & behavior*, 5(6), Articolo 6.
- Hasanzadeh, F., Mohebbi, M., & Rostami, R. (2020a). Graph theory analysis of directed functional brain networks in major depressive disorder based on EEG signal. *Journal of neural engineering*, 17(2), Articolo 2.
- Hasanzadeh, F., Mohebbi, M., & Rostami, R. (2020b). Graph theory analysis of directed functional brain networks in major depressive disorder based on EEG signal. *Journal of neural engineering*, 17(2), Articolo 2.
- Hayden, E. P., Olino, T. M., Mackrell, S. V., Jordan, P. L., Desjardins, J., & Katsiroumbas, P. (2013). Cognitive vulnerability to depression during middle childhood: Stability and associations with maternal affective styles and parental depression. *Personality and individual differences*, 55(8), Articolo 8.
- Henriques, J. B., & Davidson, R. J. (1991). Left frontal hypoactivation in depression. *Journal of abnormal psychology*, 100(4), Articolo 4.
- Henry, J. D., & Crawford, J. R. (2005). The short-form version of the Depression Anxiety Stress Scales (DASS-21): Construct validity and normative data in a large non-clinical sample. *The British Journal of Clinical Psychology*, 44(Pt 2), Articolo Pt 2. <https://doi.org/10.1348/014466505X29657>
- Herrera-Guzmán, I., Herrera-Abarca, J. E., Gudayol-Ferré, E., Herrera-Guzmán, D., Gómez-Carbajal, L., Peña-Olvira, M., Villuendas-González, E., & Joan, G.-O. (2010). Effects of selective serotonin reuptake and dual serotonergic–noradrenergic reuptake treatments on attention and executive functions in patients with major depressive disorder. *Psychiatry Research*, 177(3), Articolo 3. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2010.03.006>
- Hertel, P. (2004). 186Memory for Emotional and Nonemotional Events in Depression: A Question of Habit? In D. Reisberg & P. Hertel (A c. Di), *Memory and Emotion* (p. 0). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780195158564.003.0006>
- Hertel, P. T., & Rude, S. S. (1991). Depressive deficits in memory: Focusing attention improves subsequent recall. *Journal of Experimental Psychology: General*, 120(3), Articolo 3.
- Hinze, J., Röder, A., Menzie, N., Müller, U., Domschke, K., Riemenschneider, M., & Noll-Hussong, M. (2021). Spider Phobia: Neural Networks Informing Diagnosis and (Virtual/Augmented

Reality-Based) Cognitive Behavioral Psychotherapy—A Narrative Review. *Frontiers in Psychiatry*, 12, 704174. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.704174>

Hippocrates. (1923-1931). *Works of Hippocrates*, Vol. I. (Traduzione: W.H.S. Jones & E.T. Withington). Cambridge, MA: Harvard University Press

Hiser, J., & Koenigs, M. (2018). The multifaceted role of the ventromedial prefrontal cortex in emotion, decision making, social cognition, and psychopathology. *Biological psychiatry*, 83(8), Articolo 8.

HP Inc. (2021). Visore HP Reverb G2 edizione Ominicept. Recuperato da <https://www.hp.com/us-en/vr/reverb-g2-vr-headset-omnicept-edition.html>

Holczer, A., Németh, V. L., Vékony, T., Kocsis, K., Király, A., Kincses, Z. T., Vécsei, L., Klivényi, P., & Must, A. (2021). The Effects of Bilateral Theta-burst Stimulation on Executive Functions and Affective Symptoms in Major Depressive Disorder. *Neuroscience*, 461, 130–139. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2021.03.001>

Horwitz, Wakefield, Lorenzo-Luaces, (2017). History of Depression. In R. J. DeRubies e D. R. Strunk. *The Oxford Handbook of Mood Disorders* (p. 11 – 23). Oxford University Press

House, G., Burdea, G., Grampurohit, N., Polistico, K., Roll, D., Damiani, F., Hundal, J., & Demesmin, D. (2016). A feasibility study to determine the benefits of upper extremity virtual rehabilitation therapy for coping with chronic pain post-cancer surgery. *British Journal of Pain*, 10(4), Articolo 4.

Hwang, J., & Lee, S. (2017). The effect of virtual reality program on the cognitive function and balance of the people with mild cognitive impairment. *Journal of Physical Therapy Science*, 29(8), Articolo 8. <https://doi.org/10.1589/jpts.29.1283>

Iadarola, N. D., Niciu, M. J., Richards, E. M., Vande Voort, J. L., Ballard, E. D., Lundin, N. B., Nugent, A. C., Machado-Vieira, R., & Zarate Jr, C. A. (2015). Ketamine and other N-methyl-D-aspartate receptor antagonists in the treatment of depression: A perspective review. *Therapeutic advances in chronic disease*, 6(3), Articolo 3.

Ibanez, A., Melloni, M., Huepe, D., Helgiu, E., Rivera-Rei, A., Canales-Johnson, A., Baker, P., & Moya, A. (2012). What event-related potentials (ERPs) bring to social neuroscience? *Social neuroscience*, 7(6), Articolo 6.

- Iglesias-García, C., & Villa, M. (2009). Residual symptoms in depression. *Actas Espanolas de Psiquiatria*, 37, 101–105.
- Imam, S. (2008). Depression Anxiety Stress Scales (DASS): Revisited. *International Journal of Behavioral Science*.
- Iseger, T. A., Korgaonkar, M. S., Kenemans, J. L., Grieve, S. M., Baeken, C., Fitzgerald, P. B., & Arns, M. (2017). EEG connectivity between the subgenual anterior cingulate and prefrontal cortices in response to antidepressant medication. *European Neuropsychopharmacology*, 27(4), Articolo 4. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.02.002>
- Jaeger, J., Berns, S., Uzelac, S., & Davis-Conway, S. (2006). Neurocognitive deficits and disability in major depressive disorder. *Psychiatry research*, 145(1), Articolo 1.
- Jaworska, N., Yang, X.-R., Knott, V., & MacQueen, G. (2015). A review of fMRI studies during visual emotive processing in major depressive disorder. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 16(7), Articolo 7.
- Jonides, J., Schumacher, E. H., Smith, E. E., Lauber, E. J., Awh, E., Minoshima, S., & Koeppel, R. A. (1997). Verbal working memory load affects regional brain activation as measured by PET. *Journal of cognitive neuroscience*, 9(4), Articolo 4.
- Joormann, J. (2004). Attentional bias in dysphoria: The role of inhibitory processes. *Cognition and emotion*, 18(1), Articolo 1.
- Joormann, J. (2010). Cognitive inhibition and emotion regulation in depression. *Current Directions in Psychological Science*, 19(3), Articolo 3.
- Joormann, J., & Gotlib, I. H. (2008). Updating the contents of working memory in depression: Interference from irrelevant negative material. *Journal of abnormal psychology*, 117(1), Articolo 1.
- Joormann, J., & Gotlib, I. H. (2010). Emotion regulation in depression: Relation to cognitive inhibition. *Cognition and Emotion*, 24(2), Articolo 2.
- Joormann, J., & Siemer, M. (2004). Memory accessibility, mood regulation, and dysphoria: Difficulties in repairing sad mood with happy memories? *Journal of abnormal psychology*, 113(2), Articolo 2.

- Joormann, J., Siemer, M., & Gotlib, I. H. (2007). Mood regulation in depression: Differential effects of distraction and recall of happy memories on sad mood. *Journal of abnormal psychology, 116*(3), Articolo 3.
- Joormann, J., & Tran, T. B. (2009). Rumination and intentional forgetting of emotional material. *Cognition and Emotion, 23*(6), Articolo 6.
- Kashif, M., Ahmad, A., Bandpei, M. A. M., Gilani, S. A., Hanif, A., & Iram, H. (2022). Combined effects of virtual reality techniques and motor imagery on balance, motor function and activities of daily living in patients with Parkinson's disease: A randomized controlled trial. *BMC Geriatrics, 22*(1), Articolo 1. <https://doi.org/10.1186/s12877-022-03035-1>
- Kellough, J. L., Beevers, C. G., Ellis, A. J., & Wells, T. T. (2008). Time course of selective attention in clinically depressed young adults: An eye tracking study. *Behaviour Research and Therapy, 46*(11), Articolo 11. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2008.07.004>
- Kendell, R. E. (1976). The Classification of Depressions: A Review of Contemporary Confusion. *The British Journal of Psychiatry, 129*(1), Articolo 1. <https://doi.org/10.1192/bjp.129.1.15>
- Kendler, K. S., Karkowski, L. M., & Prescott, C. A. (1999). Causal relationship between stressful life events and the onset of major depression. *American journal of psychiatry, 156*(6), Articolo 6.
- Kessing, L. V. (1998). Cognitive impairment in the euthymic phase of affective disorder. *Psychological medicine, 28*(5), Articolo 5.
- Kessler, R. C. (2003). Epidemiology of women and depression. *Journal of affective disorders, 74*(1), Articolo 1.
- 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>
- Kiecolt-Glaser, J. K., & Glaser, R. (1988). Methodological issues in behavioral immunology research with humans. *Brain, Behavior, and Immunity, 2*(1), Articolo 1. [https://doi.org/10.1016/0889-1591\(88\)90007-4](https://doi.org/10.1016/0889-1591(88)90007-4)
- Kim, H., Shin, J. E., Hong, Y.-J., Shin, Y.-B., Shin, Y. S., Han, K., Kim, J.-J., & Choi, S.-H. (2018). Aversive eye gaze during a speech in virtual environment in patients with social anxiety disorder. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry, 52*(3), Articolo 3.

- Kim, T., & Biocca, F. (1997). Telepresence via Television: Two Dimensions of Telepresence May Have Different Connections to Memory and Persuasion.[1]. *Journal of Computer-Mediated Communication*, 3(2), Articolo 2. <https://doi.org/10.1111/j.1083-6101.1997.tb00073.x>
- Kircanski, K., Mazur, H., & Gotlib, I. H. (2013). Behavioral activation system moderates self-referent processing following recovery from depression. *Psychological Medicine*, 43(9), Articolo 9.
- Kirchner, W. K. (1958). Age differences in short-term retention of rapidly changing information. *Journal of experimental psychology*, 55(4), Articolo 4.
- Kirwan, Grainne (2016). Psychological applications of Virtual Reality. In I. Connolly, M. Palmer, H. Barton e G. Kirwan. *An introduction to cyberpsychology* (p. 271 – 285). Routledge
- Klimesch, W., Doppelmayr, M., Russegger, H., Pachinger, T., & Schwaiger, J. (1998). Induced alpha band power changes in the human EEG and attention. *Neuroscience Letters*, 244(2), Articolo 2. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(98\)00122-0](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(98)00122-0)
- Knott, V., Mahoney, C., Kennedy, S., & Evans, K. (2001a). EEG power, frequency, asymmetry and coherence in male depression. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 106(2), Articolo 2.
- Knott, V., Mahoney, C., Kennedy, S., & Evans, K. (2001b). EEG power, frequency, asymmetry and coherence in male depression. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 106(2), Articolo 2. [https://doi.org/10.1016/S0925-4927\(00\)00080-9](https://doi.org/10.1016/S0925-4927(00)00080-9)
- Kong, L., Chen, K., Tang, Y., Wu, F., Driesen, N., Womer, F., Fan, G., Ren, L., Jiang, W., & Cao, Y. (2013). Functional connectivity between the amygdala and prefrontal cortex in medication-naïve individuals with major depressive disorder. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 38(6), Articolo 6.
- Koolschijn, P. C. M., van Haren, N. E., Lensvelt-Mulders, G. J., Hulshoff Pol, H. E., & Kahn, R. S. (2009). Brain volume abnormalities in major depressive disorder: A meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Human brain mapping*, 30(11), Articolo 11.
- Korb, A. S., Cook, I. A., Hunter, A. M., & Leuchter, A. F. (2008). Brain electrical source differences between depressed subjects and healthy controls. *Brain topography*, 21, 138–146.
- Koster, E. H. W., De Lissnyder, E., Derakshan, N., & De Raedt, R. (2011). Understanding depressive rumination from a cognitive science perspective: The impaired disengagement hypothesis. *Clinical Psychology Review*, 31(1), Articolo 1. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2010.08.005>

- Kroenke, K., Spitzer, R. L., & Williams, J. B. (2001). The PHQ-9: Validity of a brief depression severity measure. *Journal of General Internal Medicine*, *16*(9), Articolo 9. <https://doi.org/10.1046/j.1525-1497.2001.016009606.x>
- Laforest, M., Bouchard, S., Crétu, A. M., & Mesly, O. (2016). Inducing an anxiety response using a contaminated virtual environment: validation of a therapeutic tool for obsessive–compulsive disorder. *Frontiers in ICT*, *3*, 18.
- Lai, C. H. (2013). Gray matter volume in major depressive disorder: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *211*(1), 37-46.
- Landes, I., Bakos, S., Kohls, G., Bartling, J., Schulte-Körne, G., & Greimel, E. (2018). Altered neural processing of reward and punishment in adolescents with Major Depressive Disorder. *Journal of Affective Disorders*, *232*, 23–33. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.01.017>
- Lange, B., & Pauli, P. (2019). Social anxiety changes the way we move—A social approach-avoidance task in a virtual reality CAVE system. *PLoS One*, *14*(12), Articolo 12.
- Larsson, S. C., Lee, W.-H., Kar, S., Burgess, S., & Allara, E. (2021). Assessing the role of cortisol in cancer: A wide-ranged Mendelian randomisation study. *British Journal of Cancer*, *125*(7), Articolo 7. <https://doi.org/10.1038/s41416-021-01505-8>
- Laudenslager, M. L. (1988). The psychobiology of loss: Lessons from humans and nonhuman primate. *Journal of Social Issues*, *44*, 19–36.
- Lawson, C., MacLeod, C., & Hammond, G. (2002). Interpretation revealed in the blink of an eye: Depressive bias in the resolution of ambiguity. *Journal of abnormal psychology*, *111*(2), Articolo 2.
- Lecouvey, G., Morand, A., Gonneaud, J., Piolino, P., Orriols, E., Pélerin, A., Ferreira Da Silva, L., de La Sayette, V., Eustache, F., & Desgranges, B. (2019). An impairment of prospective memory in mild Alzheimer’s disease: A ride in a virtual town. *Frontiers in Psychology*, *10*, 241.
- Lee, J. S., Namkoong, K., Ku, J., Cho, S., Park, J. Y., Choi, Y. K., Kim, J.-J., Kim, I. Y., Kim, S. I., & Jung, Y.-C. (2008). Social pressure-induced craving in patients with alcohol dependence: Application of virtual reality to coping skill training. *Psychiatry investigation*, *5*(4), Articolo 4.
- Lee, K. M. (2004). Presence, Explicated. *Communication Theory*, *14*(1), Articolo 1. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2885.2004.tb00302.x>

- Lee, R. S., Hermens, D. F., Porter, M. A., & Redoblado-Hodge, M. A. (2012). A meta-analysis of cognitive deficits in first-episode major depressive disorder. *Journal of affective disorders, 140*(2), Articolo 2.
- Lehnertz, K., Andrzejak, R. G., Arnhold, J., Kreuz, T., Mormann, F., Rieke, C., Widman, G., & Elger, C. E. (2001). Nonlinear EEG Analysis in Epilepsy: Its Possible Use for Interictal Focus Localization, Seizure Anticipation, and. *Journal of Clinical Neurophysiology, 18*(3), Articolo 3.
- LeMoult, J., & Gotlib, I. H. (2019). Depression: A cognitive perspective. *Clinical Psychology Review, 69*, 51–66. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2018.06.008>
- LeMoult, J., Hertel, P. T., & Joormann, J. (2010). Training the forgetting of negative words: The role of direct suppression and the relation to stress reactivity. *Applied Cognitive Psychology: The Official Journal of the Society for Applied Research in Memory and Cognition, 24*(3), 365-375.
- LeMoult, J., Kircanski, K., Prasad, G., & Gotlib, I. H. (2017). Negative self-referential processing predicts the recurrence of major depressive episodes. *Clinical Psychological Science, 5*(1), Articolo 1.
- Leonard, B. E. (2001). Stress, norepinephrine and depression. *Journal of psychiatry & neuroscience: JPN, 26*(Suppl), Articolo Suppl.
- Leuchter, A. F., Cook, I. A., Hunter, A. M., Cai, C., & Horvath, S. (2012). Resting-state quantitative electroencephalography reveals increased neurophysiologic connectivity in depression. *PLoS one, 7*(2), Articolo 2.
- Li, X., Jing, Z., Hu, B., Zhu, J., Zhong, N., Li, M., Ding, Z., Yang, J., Zhang, L., & Feng, L. (2017). A resting-state brain functional network study in MDD based on minimum spanning tree analysis and the hierarchical clustering. *Complexity, 2017*.
- Liao, Y.-Y., Tseng, H.-Y., Lin, Y.-J., Wang, C.-J., & Hsu, W.-C. (2020). *Using virtual reality-based training to improve cognitive function, instrumental activities of daily living and neural efficiency in older adults with mild cognitive impairment.*
- Ling, Y., Nefs, H. T., Morina, N., Heynderickx, I., & Brinkman, W.-P. (2014). A Meta-Analysis on the Relationship between Self-Reported Presence and Anxiety in Virtual Reality Exposure Therapy for Anxiety Disorders. *PLOS ONE, 9*(5), Articolo 5. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0096144>



- Liu, S., Liu, X., Yan, D., Chen, S., Liu, Y., Hao, X., Ou, W., Huang, Z., Su, F., He, F., & Ming, D. (2022). Alterations in Patients With First-Episode Depression in the Eyes-Open and Eyes-Closed Conditions: A Resting-State EEG Study. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, *30*, 1019–1029. <https://doi.org/10.1109/TNSRE.2022.3166824>
- Liu, Y., Stamos, A., Dewitte, S., van Berlo, Z. M. C., & van der Laan, L. N. (2022). Development and Evaluation of a Virtual Reality Puzzle Game to Decrease Food Intake: Randomized Controlled Trial. *JMIR Serious Games*, *10*(1), Articolo 1. <https://doi.org/10.2196/31747>
- Liu, M., Zhou, L., Wang, X., Jiang, Y., & Liu, Q. (2017). Deficient manipulation of working memory in remitted depressed individuals: Behavioral and electrophysiological evidence. *Clinical Neurophysiology*, *128*(7), 1206-1213.
- Lovibond, S. H. (1995). Manual for the depression anxiety stress scales. *Sydney psychology foundation*.
- Machado-Vieira, R., Salvadore, G., DiazGranados, N., Ibrahim, L., Latov, D., Wheeler-Castillo, C., Baumann, J., Henter, I. D., & Zarate, C. A. (2010). New therapeutic targets for mood disorders. *TheScientificWorldJournal*, *10*, 713–726.
- Mackinger, H. F., Pachinger, M. M., Leibetseder, M. M., & Fartacek, R. R. (2000). Autobiographical memories in women remitted from major depression. *Journal of abnormal psychology*, *109*(2), Articolo 2.
- Maister, L., Sebanz, N., Knoblich, G., & Tsakiris, M. (2013). Experiencing ownership over a dark-skinned body reduces implicit racial bias. *Cognition*, *128*(2), Articolo 2.
- Maister, L., Slater, M., Sanchez-Vives, M. V., & Tsakiris, M. (2015). Changing bodies changes minds: Owning another body affects social cognition. *Trends in cognitive sciences*, *19*(1), Articolo 1.
- Manenti, R., Gobbi, E., Baglio, F., Macis, A., Ferrari, C., Pagnoni, I., Rossetto, F., Di Tella, S., Alemanno, F., & Cimino, V. (2020). Effectiveness of an innovative cognitive treatment and telerehabilitation on subjects with mild cognitive impairment: A multicenter, randomized, active-controlled study. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *12*, 585988.
- Manzoni, G. M., Cesa, G. L., Bacchetta, M., Castelnuovo, G., Conti, S., Gaggioli, A., Mantovani, F., Molinari, E., Cárdenas-López, G., & Riva, G. (2016). Virtual reality-enhanced cognitive-behavioral therapy for morbid obesity: A randomized controlled study with 1 year follow-up. *Cyberpsychology, Behavior, and Social Networking*, *19*(2), Articolo 2.



- Maples-Keller, J. L., Bunnell, B. E., Kim, S.-J., & Rothbaum, B. O. (2017). The use of virtual reality technology in the treatment of anxiety and other psychiatric disorders. *Harvard review of psychiatry*, 25(3), Articolo 3.
- Maples-Keller, J. L., Rauch, S. A., Jovanovic, T., Yasinski, C. W., Goodnight, J. M., Sherrill, A., Black, K., Michopoulos, V., Dunlop, B. W., & Rothbaum, B. O. (2019). Changes in trauma-potentiated startle, skin conductance, and heart rate within prolonged exposure therapy for PTSD in high and low treatment responders. *Journal of Anxiety Disorders*, 68, 102147.
- Marazziti, D., Consoli, G., Picchetti, M., Carlini, M., & Faravelli, L. (2010). Cognitive impairment in major depression. *European journal of pharmacology*, 626(1), Articolo 1.
- Marrus, N., Belden, A., Nishino, T., Handler, T., Ratnanather, J. T., Miller, M., Barch, D., Luby, J., & Botteron, K. (2015). Ventromedial prefrontal cortex thinning in preschool-onset depression. *Journal of affective disorders*, 180, 79–86.
- Martens, M. A., Antley, A., Freeman, D., Slater, M., Harrison, P. J., & Tunbridge, E. M. (2019). It feels real: physiological responses to a stressful virtual reality environment and its impact on working memory. *Journal of Psychopharmacology*, 33(10), 1264-1273.
- Martinez-Aran, A., Vieta, E., Torrent, C., Sanchez-Moreno, J., Goikolea, J., Salamero, M., Malhi, G., Gonzalez-Pinto, A., Daban, C., & Alvarez-Grandi, S. (2007). Functional outcome in bipolar disorder: The role of clinical and cognitive factors. *Bipolar disorders*, 9(1-2), Articolo 1-2.
- Mathew, A., Pettit, J., Lewinsohn, P., Seeley, J., & Roberts, R. (2011). Co-morbidity between major depressive disorder and anxiety disorders: Shared etiology or direct causation? *Psychological medicine*, 41(10), Articolo 10.
- Mathews, A., & MacLeod, C. (2005). Cognitive vulnerability to emotional disorders. *Annu. Rev. Clin. Psychol.*, 1, 167–195.
- MathWorks (2023). MATLAB (Versione R2023a) [Computer Software]. Natick, MA: MathWorks. Recuperato da <https://it.mathworks.com>
- Matthews, S. C., Strigo, I. A., Simmons, A. N., Yang, T. T., & Paulus, M. P. (2008). Decreased functional coupling of the amygdala and supragenual cingulate is related to increased depression in unmedicated individuals with current major depressive disorder. *Journal of affective disorders*, 111(1), Articolo 1.

- Mayberg, H. S. (2003). Positron emission tomography imaging in depression: A neural systems perspective. *Neurologic Applications of Positron Emission Tomography*, 13(4), Articolo 4. [https://doi.org/10.1016/S1052-5149\(03\)00104-7](https://doi.org/10.1016/S1052-5149(03)00104-7)
- McLay, R. N., Wood, D. P., Webb-Murphy, J. A., Spira, J. L., Wiederhold, M. D., Pyne, J. M., & Wiederhold, B. K. (2011). A randomized, controlled trial of virtual reality-graded exposure therapy for post-traumatic stress disorder in active duty service members with combat-related post-traumatic stress disorder. *Cyberpsychology, behavior, and social networking*, 14(4), 223-229.
- McCleery, J., Bhagwagar, Z., Smith, K., Goodwin, G., & Cowen, P. (2000). Modelling a loss event: Effect of imagined bereavement on the hypothalamic–pituitary–adrenal axis. *Psychological Medicine*, 30(1), Articolo 1.
- McEwen, B. S. (1998). Protective and damaging effects of stress mediators. *New England journal of medicine*, 338(3), Articolo 3.
- McKendree-Smith, N., & Scogin, F. (2000). Depressive realism: Effects of depression severity and interpretation time. *Journal of Clinical Psychology*, 56(12), Articolo 12.
- McVoy, M., Aebi, M. E., Loparo, K., Lytle, S., Morris, A., Woods, N., Deyling, E., Tatsuoka, C., Kaffashi, F., & Lhatoo, S. (2019a). Resting-state quantitative electroencephalography demonstrates differential connectivity in adolescents with major depressive disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 29(5), Articolo 5.
- McVoy, M., Aebi, M. E., Loparo, K., Lytle, S., Morris, A., Woods, N., Deyling, E., Tatsuoka, C., Kaffashi, F., & Lhatoo, S. (2019b). Resting-state quantitative electroencephalography demonstrates differential connectivity in adolescents with major depressive disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 29(5), Articolo 5.
- Merica, H., Blois, R., & Gaillard, J. (1998). Spectral characteristics of sleep EEG in chronic insomnia. *European Journal of Neuroscience*, 10(5), Articolo 5.
- Milgram, P., & Kishino, F. (1994). A taxonomy of mixed reality visual displays. *IEICE TRANSACTIONS on Information and Systems*, 77(12), 1321-1329.
- Milgram, P., Takemura, H., Utsumi, A., & Kishino, F. (1995). *Augmented reality: A class of displays on the reality-virtuality continuum* (H. Das, A. c. Di; pp. 282–292). <https://doi.org/10.1117/12.197321>

- Miljevic, A., Bailey, N. W., Murphy, O. W., Perera, M. P. N., & Fitzgerald, P. B. (2023). Alterations in EEG functional connectivity in individuals with depression: A systematic review. *Journal of Affective Disorders*.
- Miller, G. E., Cohen, S., & Ritchey, A. K. (2002). Chronic psychological stress and the regulation of pro-inflammatory cytokines: A glucocorticoid-resistance model. *Health psychology, 21*(6), Articolo 6.
- Minsky, M. (1980). *Telepresence*.
- Mogg, K., Bradbury, K. E., & Bradley, B. P. (2006). Interpretation of ambiguous information in clinical depression. *Behaviour Research and Therapy, 44*(10), Articolo 10. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2005.10.008>
- Mogg, K., Bradley, B. P., & Williams, R. (1995). Attentional bias in anxiety and depression: The role of awareness. *British journal of clinical psychology, 34*(1), Articolo 1.
- Mohammadi, M., Al-Azab, F., Raahemi, B., Richards, G., Jaworska, N., Smith, D., de la Salle, S., Blier, P., & Knott, V. (2015). Data mining EEG signals in depression for their diagnostic value. *BMC Medical Informatics and Decision Making, 15*(1), Articolo 1. <https://doi.org/10.1186/s12911-015-0227-6>
- Mohn, C., & Rund, B. R. (2016). Neurocognitive profile in major depressive disorders: Relationship to symptom level and subjective memory complaints. *BMC psychiatry, 16*(1), Articolo 1.
- Molteni, R., Calabrese, F., Bedogni, F., Tongiorgi, E., Fumagalli, F., Racagni, G., & Andrea Riva, M. (2006). Chronic treatment with fluoxetine up-regulates cellular BDNF mRNA expression in rat dopaminergic regions. *International Journal of Neuropsychopharmacology, 9*(3), Articolo 3. <https://doi.org/10.1017/S1461145705005766>
- Monteleone, P., Serritella, C., Martiadis, V., & Maj, M. (2008). Decreased levels of serum brain-derived neurotrophic factor in both depressed and euthymic patients with unipolar depression and in euthymic patients with bipolar I and II disorders. *Bipolar disorders, 10*(1), Articolo 1.
- Morgan, M. L., Witte, E. A., Cook, I. A., Leuchter, A. F., Abrams, M., & Siegman, B. (2005). Influence of age, gender, health status, and depression on quantitative EEG. *Neuropsychobiology, 52*(2), Articolo 2. <https://doi.org/10.1159/000086608>

- Morganti, F., Stefanini, S., & Riva, G. (2013). From allo- to egocentric spatial ability in early Alzheimer's disease: A study with virtual reality spatial tasks. *Cognitive Neuroscience*, 4(3–4), Articolo 3–4. <https://doi.org/10.1080/17588928.2013.854762>
- Moseley GL, & Spence C. (2012). Bodily illusions in health and disease: Physiological and clinical perspectives and the concept of a cortical “body matrix.”. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 36, 34–36.
- Moussavi, S., Chatterji, S., Verdes, E., Tandon, A., Patel, V., & Ustun, B. (2007). Depression, chronic diseases, and decrements in health: Results from the World Health Surveys. *The Lancet*, 370(9590), Articolo 9590.
- Mumtaz, W., Malik, A. S., Ali, S. S. A., & Yasin, M. A. M. (2015). P300 intensities and latencies for major depressive disorder detection. *2015 IEEE International Conference on Signal and Image Processing Applications (ICSIPA)*, 542–545.
- Murphy, F., Michael, A., Robbins, T., & Sahakian, B. (2003). Neuropsychological impairment in patients with major depressive disorder: The effects of feedback on task performance. *Psychological medicine*, 33(3), Articolo 3.
- Murphy, F., Sahakian, B., & O'Carroll, R. (1998). Cognitive impairment in depression: Psychological models and clinical issues. *ADVANCES IN BIOLOGICAL PSYCHIATRY-BASEL-*, 19, 1–33.
- Muscattell, K. A., Moieni, M., Inagaki, T. K., Dutcher, J. M., Jevtic, I., Breen, E. C., Irwin, M. R., & Eisenberger, N. I. (2016). Exposure to an inflammatory challenge enhances neural sensitivity to negative and positive social feedback. *Brain, behavior, and immunity*, 57, 21–29.
- Nestler, E. J., & Carlezon, W. A. (2006). The Mesolimbic Dopamine Reward Circuit in Depression. *Biological Psychiatry*, 59(12), Articolo 12. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.09.018>
- Neueder, D., Andreatta, M., & Pauli, P. (2019). Contextual fear conditioning and fear generalization in individuals with panic attacks. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 13, 152.
- Newson, J. J., & Thiagarajan, T. C. (2019). EEG Frequency Bands in Psychiatric Disorders: A Review of Resting State Studies. *Frontiers in Human Neuroscience*, 12, 521. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2018.00521>
- Normand, J.-M., Giannopoulos, E., Spanlang, B., & Slater, M. (2011). Multisensory stimulation can induce an illusion of larger belly size in immersive virtual reality. *PloS one*, 6(1), Articolo 1.

- Notzon, S., Deppermann, S., Fallgatter, A., Diemer, J., Kroczek, A., Domschke, K., Zwanzger, P., & Ehrlis, A.-C. (2015). Psychophysiological effects of an iTBS modulated virtual reality challenge including participants with spider phobia. *Biological Psychology*, *112*, 66–76.
- Nusslock, R., Walden, K., & Harmon-Jones, E. (2015). Asymmetrical frontal cortical activity associated with differential risk for mood and anxiety disorder symptoms: An RDoC perspective. *International Journal of Psychophysiology*, *98*(2, Part 2), Articolo 2, Part 2. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2015.06.004>
- Oliveira, J., Gamito, P., Souto, T., Conde, R., Ferreira, M., Corotnean, T., Fernandes, A., Silva, H., & Neto, T. (2021). Virtual Reality-Based Cognitive Stimulation on People with Mild to Moderate Dementia due to Alzheimer's Disease: A Pilot Randomized Controlled Trial. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *18*(10), Articolo 10. <https://doi.org/10.3390/ijerph18105290>
- Organizzazione Mondiale della Sanità. (1992). International statistical classification of diseases and related health problems (10th revision).
- Orgo, L., Bachmann, M., Kalev, K., Hinrikus, H., & Järvelaid, M. (2016). *Brain functional connectivity in depression: Gender differences in EEG*. 270–273.
- Oroń, A. (2015). Working memory and its role in learning and memory processes. *Nova Audiofonologia*, *4*(3), Articolo 3.
- Pallavicini, F. (2020). *Psicologia della realtà virtuale. Aspetti tecnologici, teorie e applicazioni per il benessere mentale*. Milano, Mondadori Education
- Palomba D., & Stegagno L., (2004). *Psicofisiologia clinica*. Roma, Carocci editore
- Park, J.-H., Liao, Y., Kim, D.-R., Song, S., Lim, J. H., Park, H., Lee, Y., & Park, K. W. (2020). Feasibility and Tolerability of a Culture-Based Virtual Reality (VR) Training Program in Patients with Mild Cognitive Impairment: A Randomized Controlled Pilot Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *17*(9), Articolo 9. <https://doi.org/10.3390/ijerph17093030>
- Parsons, T. D., Bowerly, T., Buckwalter, J. G., & Rizzo, A. A. (2007). A Controlled Clinical Comparison of Attention Performance in Children with ADHD in a Virtual Reality Classroom Compared to Standard Neuropsychological Methods. *Child Neuropsychology*, *13*(4), Articolo 4. <https://doi.org/10.1080/13825580600943473>

- Pasco, J. A., Nicholson, G. C., Williams, L. J., Jacka, F. N., Henry, M. J., Kotowicz, M. A., Schneider, H. G., Leonard, B. E., & Berk, M. (2010). Association of high-sensitivity C-reactive protein with de novo major depression. *The British Journal of Psychiatry*, *197*(5), Articolo 5. Cambridge Core. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.109.076430>
- Paul, M., Bullock, K., & Bailenson, J. (2022). Virtual reality behavioral activation for adults with major depressive disorder: Feasibility randomized controlled trial. *JMIR Mental Health*, *9*(5), Articolo 5.
- Peckham, A. D., McHugh, R. K., & Otto, M. W. (2010). A meta-analysis of the magnitude of biased attention in depression. *Depression and anxiety*, *27*(12), Articolo 12.
- Pehrson, A. L., Leiser, S. C., Gulinello, M., Dale, E., Li, Y., Waller, J. A., & Sanchez, C. (2015). Treatment of cognitive dysfunction in major depressive disorder—A review of the preclinical evidence for efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors, serotonin–norepinephrine reuptake inhibitors and the multimodal-acting antidepressant vortioxetine. *European journal of pharmacology*, *753*, 19–31.
- Pennisi, P., & Sarlo, M. (1998). *Indici elettrofisiologici in psicologia*. Padova, Coop. Libreria Editrice Università di Padova
- Pericot-Valverde, I., Secades-Villa, R., & Gutiérrez-Maldonado, J. (2019). A randomized clinical trial of cue exposure treatment through virtual reality for smoking cessation. *Journal of Substance Abuse Treatment*, *96*, 26–32. <https://doi.org/10.1016/j.jsat.2018.10.003>
- Pericot-Valverde, I., Secades-Villa, R., Gutiérrez-Maldonado, J., & García-Rodríguez, O. (2014). Effects of systematic cue exposure through virtual reality on cigarette craving. *nicotine & tobacco research*, *16*(11), Articolo 11.
- Piccinelli, M., & Wilkinson, G. (2000). Gender differences in depression: Critical review. *The British Journal of Psychiatry*, *177*(6), Articolo 6.
- Pizzagalli, D. A. (2011). Frontocingulate dysfunction in depression: Toward biomarkers of treatment response. *Neuropsychopharmacology*, *36*(1), Articolo 1.
- Pizzagalli, D. A., & Roberts, A. C. (2022). Prefrontal cortex and depression. *Neuropsychopharmacology*, *47*(1), Articolo 1. <https://doi.org/10.1038/s41386-021-01101-7>

- Plotnik, M., Doniger, G. M., Bahat, Y., Gottlieb, A., Gal, O. B., Arad, E., ... & Heled, Y. (2017, June). Immersive trail making: Construct validity of an ecological neuropsychological test. In 2017 *International Conference on Virtual Rehabilitation (ICVR)* (pp. 1-6). IEEE.
- Pomper, U., & Ansorge, U. (2021). Theta-Rhythmic Oscillation of Working Memory Performance. *Psychological Science*, 32(11), Articolo 11. <https://doi.org/10.1177/09567976211013045>
- Porras-Garcia, B., Ferrer-Garcia, M., Serrano-Troncoso, E., Carulla-Roig, M., Soto-Usera, P., Miquel-Nabau, H., Shojaeian, N., de la Montaña Santos-Carrasco, I., Borszewski, B., Díaz-Marsá, M., Sánchez-Díaz, I., Fernández-Aranda, F., & Gutiérrez-Maldonado, J. (2020). Validity of Virtual Reality Body Exposure to Elicit Fear of Gaining Weight, Body Anxiety and Body-Related Attentional Bias in Patients with Anorexia Nervosa. *Journal of Clinical Medicine*, 9(10), Articolo 10. <https://doi.org/10.3390/jcm9103210>
- Power, M. J., Dalgleish, T., Claudio, V., Tata, P., & Kentish, J. (2000). The directed forgetting task: Application to emotionally valent material. *Journal of Affective Disorders*, 57(1), Articolo 1. [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(99\)00084-1](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(99)00084-1)
- Price, M., & Anderson, P. (2007). The role of presence in virtual reality exposure therapy. *Journal of Anxiety Disorders*, 21(5), Articolo 5. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2006.11.002>
- Provenzano, L., Porciello, G., Ciccarone, S., Lenggenhager, B., Tieri, G., Marucci, M., Dazzi, F., Loriedo, C., & Bufalari, I. (2020). Characterizing Body Image Distortion and Bodily Self-Plasticity in Anorexia Nervosa via Visuo-Tactile Stimulation in Virtual Reality. *Journal of Clinical Medicine*, 9(1), Articolo 1. <https://doi.org/10.3390/jcm9010098>
- Pruessner, M., Hellhammer, D. H., Pruessner, J. C., & Lupien, S. J. (2003). Self-reported depressive symptoms and stress levels in healthy young men: Associations with the cortisol response to awakening. *Psychosomatic medicine*, 65(1), Articolo 1.
- R Studio (2023). (Versione 4.3.0) [Computer Software]. Recuperato da <https://cran.stat.unipd.i>
- Raes, F., Hermans, D., Williams, J. M. G., Demyttenaere, K., Sabbe, B., Pieters, G., & Eelen, P. (2005). Reduced specificity of autobiographical memory: a mediator between rumination and ineffective social problem-solving in major depression?. *Journal of affective disorders*, 87(2-3), 331-335.



- Rakoczy, W. (2015). Neuropsychologiczna ocena funkcji wykonawczych—przeгляд. *Postępy Psychiatrii i Neurologii*, 24(2), Articolo 2.
- Rao, R. P. (2013). *Brain-computer interfacing: An introduction*. Cambridge University Press.
- Rawal, A., & Rice, F. (2012). Examining overgeneral autobiographical memory as a risk factor for adolescent depression. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 51(5), Articolo 5.
- Reid, S. A., Duke, L. M., & Allen, J. J. (1998). Resting frontal electroencephalographic asymmetry in depression: Inconsistencies suggest the need to identify mediating factors. *Psychophysiology*, 35(4), Articolo 4.
- Repetto, C., Gorini, A., Vigna, C., Algeri, D., Pallavicini, F., & Riva, G. (2009). The use of Biofeedback in Clinical Virtual Reality: The INTREPID Project. *Journal of Visualized Experiments*, 33, Articolo 33. <https://doi.org/10.3791/1554>
- Réus, G. Z., de Moura, A. B., Silva, R. H., Resende, W. R., & Quevedo, J. (2018). Resilience dysregulation in major depressive disorder: Focus on glutamatergic imbalance and microglial activation. *Current Neuropharmacology*, 16(3), Articolo 3.
- Riontino, L., & Cavallero, C. (2021). Individual differences in working memory efficiency modulate proactive interference after sleep deprivation. *Psychological Research*. 85. 10.1007/s00426-020-01292-6.
- Riva, G. (2008). From virtual to real body: Virtual reality as embodied technology. *J. Cyber. Rehabil.* 1, 7–22. *Journal of CyberTherapy & Rehabilitation*, 1, 7–22.
- Riva, G. (2011). The key to unlocking the virtual body: Virtual reality in the treatment of obesity and eating disorders. *Journal of diabetes science and technology*, 5(2), Articolo 2.
- Riva, G. (2016). Embodied medicine: What human-computer con-fluence can offer to health care. *Human computer confluence: Transforming human experience through symbiotic technologies*, 181, 55–78.
- Riva, G. (2022). Virtual Reality in Clinical Psychology. In *Comprehensive Clinical Psychology* (pp. 91–105). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-818697-8.00006-6>
- Riva, G., & Dakanalis, A. (2018). Altered processing and integration of multisensory bodily representations and signals in eating disorders: A possible path toward the understanding of their underlying causes. *Frontiers in human neuroscience*, 12, 49.



- Riva, G., & Gaudio, S. (2018). Locked to a wrong body: Eating disorders as the outcome of a primary disturbance in multisensory body integration. *Consciousness and cognition*, *59*, 57–59.
- Riva, G., Serino, S., Di Lernia, D., Pavone, E. F., & Dakanalis, A. (2017). Embodied medicine: Mens sana in corpore virtuale sano. *Frontiers in Human Neuroscience*, *11*, 120.
- Riva, G., Waterworth, J. A., & Waterworth, E. L. (2004). The layers of presence: A bio-cultural approach to understanding presence in natural and mediated environments. *CyberPsychology & Behavior*, *7*(4), Articolo 4.
- Riva, G., Waterworth, J. A., Waterworth, E. L., & Mantovani, F. (2011). From intention to action: The role of presence. *New Ideas in Psychology*, *29*(1), Articolo 1. <https://doi.org/10.1016/j.newideapsych.2009.11.002>
- Riva, G., Wiederhold, B. K., & Mantovani, F. (2019). Neuroscience of virtual reality: from virtual exposure to embodied medicine. *Cyberpsychology, behavior, and social networking*, *22*(1), 82-96.
- Rizzo, A. “Skip”, Difede, J., Rothbaum, B. O., Reger, G., Spitalnick, J., Cukor, J., & Mclay, R. (2010). Development and early evaluation of the Virtual Iraq/Afghanistan exposure therapy system for combat-related PTSD. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1208*(1), Articolo 1.
- Rizzo, A.S., Lange, B., Suma, E.A., Bolas, M., 2011. Virtual reality and interactive digital game technology: new tools to address obesity and diabetes. *J. Diabetes Sci. Technol.* *5*, 256–264.
- Roberson-Nay, R., McClure, E. B., Monk, C. S., Nelson, E. E., Guyer, A. E., Fromm, S. J., Charney, D. S., Leibenluft, E., Blair, J., & Ernst, M. (2006). Increased amygdala activity during successful memory encoding in adolescent major depressive disorder: An fMRI study. *Biological psychiatry*, *60*(9), Articolo 9.
- Robinson, O. J., Cools, R., Carlisi, C. O., Sahakian, B. J., & Drevets, W. C. (2012). Ventral striatum response during reward and punishment reversal learning in unmedicated major depressive disorder. *American Journal of Psychiatry*, *169*(2), Articolo 2.
- Rogers, J. T., Morganti, J. M., Bachstetter, A. D., Hudson, C. E., Peters, M. M., Grimmig, B. A., Weeber, E. J., Bickford, P. C., & Gemma, C. (2011). CX3CR1 deficiency leads to impairment of hippocampal cognitive function and synaptic plasticity. *Journal of Neuroscience*, *31*(45), Articolo 45.

- Roiser, J. P., Elliott, R., & Sahakian, B. J. (2012). Cognitive mechanisms of treatment in depression. *Neuropsychopharmacology*, *37*(1), Articolo 1.
- Roiser, J. P., & Sahakian, B. J. (2013). Hot and cold cognition in depression. *CNS spectrums*, *18*(3), Articolo 3.
- Roohafza, H., Feizi, A., Afshar, H., Mazaheri, M., Behnamfar, O., Hassanzadeh-Keshteli, A., & Adibi, P. (2016). Path analysis of relationship among personality, perceived stress, coping, social support, and psychological outcomes. *World journal of psychiatry*, *6*(2), Articolo 2.
- Rosenblat, J. D., Cha, D. S., Mansur, R. B., & McIntyre, R. S. (2014). Inflamed moods: A review of the interactions between inflammation and mood disorders. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *53*, 23–34. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2014.01.013>
- Rothbaum, B. O., Price, M., Jovanovic, T., Norrholm, S. D., Gerardi, M., Dunlop, B., Davis, M., Bradley, B., Duncan, E. J., & Rizzo, A. (2014). A randomized, double-blind evaluation of D-cycloserine or alprazolam combined with virtual reality exposure therapy for posttraumatic stress disorder in Iraq and Afghanistan War veterans. *American Journal of Psychiatry*, *171*(6), Articolo 6.
- Roy, M. J., Costanzo, M. E., Jovanovic, T., Leaman, S., Taylor, P., Norrholm, S. D., & Rizzo, A. A. (2013). Heart rate response to fear conditioning and virtual reality in subthreshold PTSD. *Annual Review of Cybertherapy and Telemedicine 2013*, 115–119.
- Rus-Calafell, M., Garety, P., Sason, E., Craig, T. J. K., & Valmaggia, L. R. (2018). Virtual reality in the assessment and treatment of psychosis: a systematic review of its utility, acceptability and effectiveness. *Psychological medicine*, *48*(3), 362–391. <https://doi.org/10.1017/S0033291717001945>
- Rutkowski, S., Szczegielniak, J., & Szczepańska-Gieracha, J. (2021). Evaluation of the efficacy of immersive virtual reality therapy as a method supporting pulmonary rehabilitation: A randomized controlled trial. *Journal of Clinical Medicine*, *10*(2), Articolo 2.
- Saladin, M. E., Brady, K. T., Graap, K., & Rothbaum, B. O. (2006). A preliminary report on the use of virtual reality technology to elicit craving and cue reactivity in cocaine dependent individuals. *Addictive Behaviors*, *31*(10), Articolo 10.

- Salinäs, E.-L. (2002). Collaboration in Multi-modal Virtual Worlds: Comparing Touch, Text, Voice and Video. In R. Schroeder (A c. Di), *The Social Life of Avatars* (pp. 172–187). Springer London. [https://doi.org/10.1007/978-1-4471-0277-9\\_10](https://doi.org/10.1007/978-1-4471-0277-9_10)
- Santarelli, L., Saxe, M., Gross, C., Surget, A., Battaglia, F., Dulawa, S., Weisstaub, N., Lee, J., Duman, R., & Arancio, O. (2003). Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *science*, *301*(5634), Articolo 5634.
- Sauzéon, H., N’Kaoua, B., Pala, P. A., Taillade, M., Auriacombe, S., & Guitton, P. (2016). Everyday-like memory for objects in ageing and Alzheimer’s disease assessed in a visually complex environment: The role of executive functioning and episodic memory. *Journal of neuropsychology*, *10*(1), Articolo 1.
- Schmaal, L., Hibar, D., Sämann, P. G., Hall, G., Baune, B., Jahanshad, N., Cheung, J., Van Erp, T., Bos, D., & Ikram, M. A. (2017). Cortical abnormalities in adults and adolescents with major depression based on brain scans from 20 cohorts worldwide in the ENIGMA Major Depressive Disorder Working Group. *Molecular psychiatry*, *22*(6), Articolo 6.
- Schmukle, S. C. (2005). Unreliability of the dot probe task. *European journal of personality*, *19*(7), Articolo 7.
- Schubert, T., Friedmann, F., & Regenbrecht, H. (2001). The Experience of Presence: Factor Analytic Insights. *Presence: Teleoperators and Virtual Environments*, *10*(3), Articolo 3. <https://doi.org/10.1162/105474601300343603>
- Segerstrom, S. C., & Miller, G. E. (2004). Psychological stress and the human immune system: A meta-analytic study of 30 years of inquiry. *Psychological bulletin*, *130*(4), Articolo 4.
- Seo, K., Kim, J., Oh, D. H., Ryu, H., & Choi, H. (2017). Virtual daily living test to screen for mild cognitive impairment using kinematic movement analysis. *PloS one*, *12*(7), Articolo 7.
- Serino, S., Morganti, F., Di Stefano, F., & Riva, G. (2015). Detecting early egocentric and allocentric impairments deficits in Alzheimer’s disease: An experimental study with virtual reality. *Frontiers in aging neuroscience*, *7*, 88.
- Serino, S., Pedrolì, E., Tuena, C., De Leo, G., Stramba-Badiale, M., Goulene, K., Mariotti, N. G., & Riva, G. (2017). A novel virtual reality-based training protocol for the enhancement of the “mental frame syncing” in individuals with Alzheimer’s disease: A development-of-concept trial. *Frontiers in aging neuroscience*, *9*, 240.

- Serino, S., Scarpina, F., Dakanalis, A., Keizer, A., Pedroli, E., Castelnuovo, G., Chirico, A., Catallo, V., Di Lernia, D., & Riva, G. (2018). The role of age on multisensory bodily experience: An experimental study with a virtual reality full-body illusion. *Cyberpsychology, Behavior, and Social Networking*, 21(5), Articolo 5.
- Serra-Blasco, M., de Diego-Adeliño, J., Vives-Gilabert, Y., Trujols, J., Puigdemont, D., Carceller-Sindreu, M., Pérez, V., Álvarez, E., & Portella, M. J. (2016). Naturalistic course of major depressive disorder predicted by clinical and structural neuroimaging data: A 5-year follow-up. *Depression and anxiety*, 33(11), Articolo 11.
- Shabbir, F., Patel, A., Mattison, C., Bose, S., Krishnamohan, R., Sweeney, E., Sandhu, S., Nel, W., Rais, A., Sandhu, R., Ngu, N., & Sharma, S. (2013). Effect of diet on serotonergic neurotransmission in depression. *Neurochemistry International*, 62(3), Articolo 3. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2012.12.014>
- Shah, L. B. I., Torres, S., Kannusamy, P., Chng, C. M. L., He, H.-G., & Klainin-Yobas, P. (2015). Efficacy of the virtual reality-based stress management program on stress-related variables in people with mood disorders: The feasibility study. *Archives of psychiatric nursing*, 29(1), Articolo 1.
- Sheline, Y. I. (2003). Neuroimaging studies of mood disorder effects on the brain. *Biological Psychiatry*, 54(3), Articolo 3. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(03\)00347-0](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(03)00347-0)
- Sheline, Y. I., Barch, D. M., Price, J. L., Rundle, M. M., Vaishnavi, S. N., Snyder, A. Z., Mintun, M. A., Wang, S., Coalson, R. S., & Raichle, M. E. (2009). The default mode network and self-referential processes in depression. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(6), Articolo 6.
- Shim, M., Im, C.-H., Kim, Y.-W., & Lee, S.-H. (2018). Altered cortical functional network in major depressive disorder: A resting-state electroencephalogram study. *NeuroImage: Clinical*, 19, 1000–1007. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.06.012>
- Shimmer Research Ltd. (2023). Shimmer3 GSR Unit, Shimmer3 ECG Unit. Recuperato da <https://www.shimmersensing.com/>
- Shorter E. (1992). *From paralysis to fatigue: A history of psychosomatic illness in the modern era*. New York, NY: Free Press
- Shorter E. (2013). *How everyone become depressed: The rise and fall of the nervous breakdown*. New York, NY: Oxford University Press

- Slater, M. (2003) Measuring Presence: A Response to the Witmer And Singer Presence Questionnaire. In *Presence: Teleoperators and Virtual Environments* (1999), vol. 8 (5), pp. 560-565.
- Slater, M., & Wilbur, S. (1997). A Framework for Immersive Virtual Environments (FIVE): Speculations on the Role of Presence in Virtual Environments. *Presence: Teleoperators and Virtual Environments*, 6(6), Articolo 6. <https://doi.org/10.1162/pres.1997.6.6.603>
- Smith, E. E., Cavanagh, J. F., & Allen, J. J. (2018). Intracranial source activity (eLORETA) related to scalp-level asymmetry scores and depression status. *Psychophysiology*, 55(1), e13019.
- Snyder, H. R. (2013). Major depressive disorder is associated with broad impairments on neuropsychological measures of executive function: A meta-analysis and review. *Psychological bulletin*, 139(1), Articolo 1.
- Sobin, C., Mayer, L., & Endicott, J. (1998). The motor agitation and retardation scale: A scale for the assessment of motor abnormalities in depressed patients. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 10(1), Articolo 1.
- Spitzer, R. L., Kroenke, K., & Williams, J. B. (1999). Validation and utility of a self-report version of PRIME-MD: The PHQ primary care study. Primary Care Evaluation of Mental Disorders. Patient Health Questionnaire. *JAMA*, 282(18), Articolo 18. <https://doi.org/10.1001/jama.282.18.1737>
- Sponheim, S. R., Clementz, B. A., Iacono, W. G., & Beiser, M. (2000). Clinical and biological concomitants of resting state EEG power abnormalities in schizophrenia. *Biological psychiatry*, 48(11), Articolo 11.
- Steffens, D. C., Wagner, H. R., Levy, R. M., Horn, K. A., & Krishnan, K. R. R. (2001). Performance feedback deficit in geriatric depression. *Biological Psychiatry*, 50(5), Articolo 5.
- Stephoe, A., Hamer, M., & Chida, Y. (2007). The effects of acute psychological stress on circulating inflammatory factors in humans: A review and meta-analysis. *Brain, Behavior, and Immunity*, 21(7), Articolo 7. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2007.03.011>
- Stevens, F. L., Hurley, R. A., & Taber, K. H. (2011). Anterior cingulate cortex: Unique role in cognition and emotion. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 23(2), Articolo 2.

- Strauss, E., Sherman, E. M., & Spreen, O. (2006). *A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary*. American chemical society.
- Stuhrmann, A., Suslow, T., & Dannlowski, U. (2011). Facial emotion processing in major depression: A systematic review of neuroimaging findings. *Biology of mood & anxiety disorders*, 1(1), Articolo 1.
- Sun, Y., Li, Y., Zhu, Y., Chen, X., & Tong, S. (2008). Electroencephalographic differences between depressed and control subjects: An aspect of interdependence analysis. *Brain Research Bulletin*, 76(6), Articolo 6. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2008.05.001>
- Sweeney, J. A., Kmiec, J. A., & Kupfer, D. J. (2000). Neuropsychologic impairments in bipolar and unipolar mood disorders on the CANTAB neurocognitive battery. *Biological psychiatry*, 48(7), Articolo 7.
- Szczepańska-Gieracha, J., Cieślik, B., Serweta, A., & Klajs, K. (2021). Virtual therapeutic garden: A promising method supporting the treatment of depressive symptoms in late-life: A randomized pilot study. *Journal of Clinical Medicine*, 10(9), Articolo 9.
- Szczepańska-Gieracha, J., Józwiak, S., Cieślik, B., Mazurek, J., & Gajda, R. (2021). Immersive virtual reality therapy as a support for cardiac rehabilitation: A pilot randomized-controlled trial. *Cyberpsychology, Behavior, and Social Networking*, 24(8), Articolo 8.
- Talarowska, M., Zajączkowska, M., & Gałęcki, P. (2015). Cognitive functions in first-episode depression and recurrent depressive disorder. *Psychiatria Danubina*, 27(1), Articolo 1.
- Taliaz, D., Stall, N., Dar, D. E., & Zangen, A. (2010). Knockdown of brain-derived neurotrophic factor in specific brain sites precipitates behaviors associated with depression and reduces neurogenesis. *Molecular Psychiatry*, 15(1), Articolo 1. <https://doi.org/10.1038/mp.2009.67>
- Tau, G. Z., Marsh, R., Wang, Z., Torres-Sanchez, T., Graniello, B., Hao, X., Xu, D., Packard, M. G., Duan, Y., Kangarlu, A., Martinez, D., & Peterson, B. S. (2014). Neural Correlates of Reward-Based Spatial Learning in Persons with Cocaine Dependence. *Neuropsychopharmacology*, 39(3), Articolo 3. <https://doi.org/10.1038/npp.2013.189>
- Tavares, J. T., Drevets, W., & Sahakian, B. (2003). Cognition in mania and depression. *Psychological medicine*, 33(6), Articolo 6.

- Tavares, J. V. T., Clark, L., Furey, M. L., Williams, G. B., Sahakian, B. J., & Drevets, W. C. (2008). Neural basis of abnormal response to negative feedback in unmedicated mood disorders. *Neuroimage*, 42(3), Articolo 3.
- Teplan, M. (2002). Fundamentals of EEG measurement. *Measurement Science Review*, 2.
- Thapa, N., Park, H. J., Yang, J.-G., Son, H., Jang, M., Lee, J., Kang, S. W., Park, K. W., & Park, H. (2020). The Effect of a Virtual Reality-Based Intervention Program on Cognition in Older Adults with Mild Cognitive Impairment: A Randomized Control Trial. *Journal of Clinical Medicine*, 9(5), Articolo 5. <https://doi.org/10.3390/jcm9051283>
- The Jamovi Project (2022). jamovi (Versione 2.3) [Computer Software]. Recuperato da <https://www.jamovi.org>
- Thibodeau, R., Jorgensen, R. S., & Kim, S. (2006). Depression, anxiety, and resting frontal EEG asymmetry: A meta-analytic review. *Journal of abnormal psychology*, 115(4), Articolo 4.
- tom Dieck, M. C., & Jung, T. (2018). A theoretical model of mobile augmented reality acceptance in urban heritage tourism. *Current Issues in Tourism*, 21(2), Articolo 2. <https://doi.org/10.1080/13683500.2015.1070801>
- Tombaugh, T. N. (2004). Trail Making Test A and B: Normative data stratified by age and education. *Archives of Clinical Neuropsychology: The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 19(2), Articolo 2. [https://doi.org/10.1016/S0887-6177\(03\)00039-8](https://doi.org/10.1016/S0887-6177(03)00039-8)
- Trahan, M. H., Maynard, B. R., Smith, K. S., Farina, A. S., & Khoo, Y. M. (2019). Virtual reality exposure therapy on alcohol and nicotine: A systematic review. *Research on Social Work Practice*, 29(8), Articolo 8.
- Tsakiris, M. (2017). The multisensory basis of the self: From body to identity to others. *Quarterly journal of experimental psychology*, 70(4), Articolo 4.
- Tucker, D. M. (1993). Spatial sampling of head electrical fields: The geodesic sensor net. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 87, 154–163.
- Tucker, D., Luu, P., Desmond, R., Hartry, A., Davey, C., & Flaisch, T. (2003). Corticolimbic Mechanisms in Emotional Decisions. *Emotion (Washington, D.C.)*. 3. 127-49. 10.1037/1528-3542.3.2.127.



- Turner, T. H., Atkins, A., & Keefe, R. S. E. (2021). Virtual Reality Functional Capacity Assessment Tool (VRFCAT-SL) in Parkinson's Disease. *Journal of Parkinson's Disease*, 11(4), Articolo 4. <https://doi.org/10.3233/JPD-212688>
- Turner, W. A., & Casey, L. M. (2014). Outcomes associated with virtual reality in psychological interventions: Where are we now? *Clinical Psychology Review*, 34(8), Articolo 8. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2014.10.003>
- Valencia-Martín, J. L., Galán, I., Guallar-Castillón, P., & Rodríguez-Artalejo, F. (2013). Alcohol drinking patterns and health-related quality of life reported in the Spanish adult population. *Preventive Medicine*, 57(5), Articolo 5. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2013.09.007>
- Reitan, R.M. (1958) Validity of the Trail Making Test as an Indicator of Organic Brain Damage. *Perceptual and Motor Skills*, 8(3), 271–276. <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.2466/pms.1958.8.3.271?journalCode=pmsb>
- Valencia-Martín, J. L., Galán, I., Guallar-Castillón, P., & Rodríguez-Artalejo, F. (2013). Alcohol drinking patterns and health-related quality of life reported in the Spanish adult population. *Preventive medicine*, 57(5), 703–707. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2013.09.007>
- Valmaggia, L. R., Day, F., & Rus-Calafell, M. (2016). Using virtual reality to investigate psychological processes and mechanisms associated with the onset and maintenance of psychosis: A systematic review. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, 51, 921–936.
- van Bennekom, M. J., de Koning, P. P., Gevonden, M. J., Kasanmoentalib, M. S., & Denys, D. (2021). A Virtual Reality Game to Assess OCD Symptoms. *Frontiers in Psychiatry*, 11, 550165. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.550165>
- van der Vinne, N., Vollebregt, M. A., van Putten, M. J. A. M., & Arns, M. (2017). Frontal alpha asymmetry as a diagnostic marker in depression: Fact or fiction? A meta-analysis. *NeuroImage: Clinical*, 16, 79–87. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.07.006>
- Vasic, N., Walter, H., Sambataro, F., & Wolf, R. C. (2009). Aberrant functional connectivity of dorsolateral prefrontal and cingulate networks in patients with major depression during working memory processing. *Psychological medicine*, 39(6), Articolo 6.
- Viaud-Delmon, I., Warusfel, O., Seguelas, A., Rio, E., & Jouvent, R. (2006). High sensitivity to multisensory conflicts in agoraphobia exhibited by virtual reality. *European Psychiatry*, 21(7), Articolo 7.



- Victor, T. A., Furey, M. L., Fromm, S. J., Öhman, A., & Drevets, W. C. (2010). Relationship between amygdala responses to masked faces and mood state and treatment in major depressive disorder. *Archives of general psychiatry*, 67(11), Articolo 11.
- Vilar, A., Pérez-Sola, V., Blasco, M. J., Pérez-Gallo, E., Ballester Coma, L., Batlle Vila, S., Alonso, J., Serrano-Blanco, A., & Forero, C. G. (2019). Translational research in psychiatry: The Research Domain Criteria Project (RDoC). *Revista de Psiquiatria y Salud Mental (English Edition)*, 12(3), Articolo 3. <https://doi.org/10.1016/j.rpsmen.2018.04.002>
- Vincelli, F. (1999). From imagination to virtual reality: The future of clinical psychology. *Cyberpsychology Behaviout*, 241–248.
- Virtual Reality Applications Center (VRAC), Iowa State University. (2008). C6 Six-Sided Virtual Reality CAVE. Recuperato da <https://www.mechdyne.com/av-vr-solutions/world-leading-innovations/>.
- Wang, X.-L., Du, M.-Y., Chen, T.-L., Chen, Z.-Q., Huang, X.-Q., Luo, Y., Zhao, Y.-J., Kumar, P., & Gong, Q.-Y. (2015). Neural correlates during working memory processing in major depressive disorder. *Progress in neuro-psychopharmacology and biological psychiatry*, 56, 101–108.
- Wang, Y., Ko, E., & Wang, H. (2022). Augmented reality (AR) app use in the beauty product industry and consumer purchase intention. *Asia Pacific Journal of Marketing and Logistics*, 34(1), Articolo 1. <https://doi.org/10.1108/APJML-11-2019-0684>
- Waterworth, J. A., & Waterworth, E. L. (2003). *The meaning of presence*.
- Watt, D. F., & Panksepp, J. (2009). Depression: An Evolutionarily Conserved Mechanism to Terminate Separation Distress? A Review of Aminergic, Peptidergic, and Neural Network Perspectives. *Neuropsychoanalysis*, 11(1), Articolo 1. <https://doi.org/10.1080/15294145.2009.10773593>
- Weiss, G., Murr, C., Zoller, H., Haun, M., Widner, B., Ludescher, C., & Fuchs, D. (1999). Modulation of neopterin formation and tryptophan degradation by Th1-and Th2-derived cytokines in human monocytic cells. *Clinical & Experimental Immunology*, 116(3), Articolo 3.
- Welsch, R., Hecht, H., Kolar, D. R., Witthöft, M., & Legenbauer, T. (2020). Body image avoidance affects interpersonal distance perception: A virtual environment experiment. *European Eating Disorders Review*, 28(3), 282-295.

- Wiebe, A., Kannen, K., Selaskowski, B., Mehren, A., Thöne, A.-K., Pramme, L., Blumenthal, N., Li, M., Asché, L., Jonas, S., Bey, K., Schulze, M., Steffens, M., Pensel, M. C., Guth, M., Rohlfen, F., Ekhlās, M., Lügering, H., Fileccia, H., ... Braun, N. (2022). Virtual reality in the diagnostic and therapy for mental disorders: A systematic review. *Clinical Psychology Review*, 98, 102213. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2022.102213>
- Wiederhold, B. K., Jang, D. P., Kim, S. I., & Wiederhold, M. D. (2002). Physiological monitoring as an objective tool in virtual reality therapy. *CyberPsychology & Behavior*, 5(1), Articolo 1.
- Withall, A., Harris, L., & Cumming, S. (2009). The relationship between cognitive function and clinical and functional outcomes in major depressive disorder. *Psychological Medicine*, 39(3), Articolo 3.
- World Health Organization. (2021, 17 febbraio). *Depression*. Organizzazione Mondiale della Sanità. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>
- Wong, E. H. F., Yocca, F., Smith, M. A., & Lee, C.-M. (2010). Challenges and opportunities for drug discovery in psychiatric disorders: The drug hunters' perspective. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 13(9), Articolo 9. <https://doi.org/10.1017/S1461145710000866>
- Wykes, T., & Spaulding, W. D. (2011). Thinking about the future cognitive remediation therapy—What works and could we do better? *Schizophrenia bulletin*, 37(suppl\_2), Articolo suppl\_2.
- Xie, H., Jiang, D., & Zhang, D. (2018). Individuals with depressive tendencies experience difficulty in forgetting negative material: Two mechanisms revealed by ERP data in the directed forgetting paradigm. *Scientific reports*, 8(1), 1-14.
- Yang, J.-E., Lee, T.-Y., & Kim, J.-K. (2017). The effect of a VR exercise program on falls and depression in the elderly with mild depression in the local community. *Journal of Physical Therapy Science*, 29, 2157–2159. <https://doi.org/10.1589/jpts.29.2157>
- Yehuda, R. (2001). Biology of posttraumatic stress disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 62, 41–46.
- Zajkowska, Z., Gullett, N., Walsh, A., Zonca, V., Pedersen, G. A., Souza, L., Kieling, C., Fisher, H. L., Kohrt, B. A., & Mondelli, V. (2022). Cortisol and development of depression in adolescence and young adulthood – a systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, 136, 105625. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2021.105625>

- Zakzanis, K. K., Leach, L., & Kaplan, E. (1998). On the nature and pattern of neurocognitive function in major depressive disorder. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, & Behavioral Neurology*.
- Zeng, N., Pope, Z., Lee, J., & Gao, Z. (2018). Virtual Reality Exercise for Anxiety and Depression: A Preliminary Review of Current Research in an Emerging Field. *Journal of Clinical Medicine*, 7(3), Articolo 3. <https://doi.org/10.3390/jcm7030042>
- Zhang, B., Yan, G., Yang, Z., Su, Y., Wang, J., & Lei, T. (2020). Brain functional networks based on resting-state EEG data for major depressive disorder analysis and classification. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, 29, 215–229.