



**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI  
DI PADOVA**

Dipartimento di Psicologia Generale

**Corso di laurea in Scienze Psicologiche  
Cognitive e Psicobiologiche**

Tesi di laurea triennale

**Depressione e neuroimaging:  
uno studio di replicazione di  
Muller e colleghi (2017)**

*Depression and Neuroimaging: replication  
study by Muller et. al (2017)*

*Relatore*  
**Prof. Gentili Claudio**

*Laureanda:* Martina Farina

*Matricola:* 1177857

Anno accademico 2020/2021

## INDICE

INTRODUZIONE.....	3
Capitolo 1. Una panoramica sulla depressione.....	5
1.1 Definizione, caratteristiche e prevalenza.....	5
1.2 Fattori genetici, biologici e psicosociali.....	7
1.3 I principali trattamenti.....	8
Capitolo 2. La risonanza magnetica funzionale (fMRI) e la depressione maggiore: attivazione e disattivazione di alcune aree cerebrali.....	11
2.1 Una tecnica di neuroimaging: la risonanza magnetica funzionale fMRI.....	11
2.2 I principali studi clinici in letteratura.....	11
Capitolo 3. L'alterazione cerebrale in soggetti con depressione maggiore sottoposti a compiti sperimentali. Metanalisi.....	15
3.1 Obiettivi.....	15
3.2 Metodi.....	16
3.3 Risultati.....	17
DISCUSSIONE.....	20
BIBLIOGRAFIA.....	22

## Introduzione

Il disturbo depressivo maggiore (DDM) è una patologia mentale che si caratterizza per la presenza, per almeno due settimane, di umore triste, accompagnato da generali modificazioni somatiche e cognitive che incidono particolarmente sulle principali capacità di funzionamento dell'individuo (DSM 5, APA, 2013). La letteratura menziona tra le principali forme di trattamento psicologico che risultano efficaci nella gestione dei sintomi depressivi la psicoterapia interpersonale (IPT), la terapia cognitiva e la terapia di attivazione comportamentale (Barth et al., 2013). Oggi sempre più studi ricorrono, nelle ricerche che analizzano la depressione maggiore, alla valutazione anche delle aree cerebrali, attraverso diversi metodi di *neuroimaging*. La forma più utilizzata sembrerebbe essere la risonanza magnetica funzionale (fMRI) (Barch & Pagliaccio, 2017; Dose-Grünefeld, Eickhoff & Müller, 2015; Fitzgerald et al., 2008; Graham et al., 2013; Müller, Ciesleik, Serbanescu, Laird, Fox & Eickhoff, 2016; Ritchei, Dolcos, Eddington, Strauman & Cabeza, 2011; Siegle, Thomson, Carter, Steinhauer & Thase, 2007), una tecnologia che ha reso l'*imaging* cerebrale basato su compiti ampiamente accessibile (Bennett, Hatton, Hermens & Lagopoulos, 2016). L'argomento di cui parlerò è stato scelto per un particolare interesse per questo disturbo nato sia dall'esperienza personale sia dal desiderio di comprendere meglio questo disturbo anche da un punto di vista cerebrale con l'idea di indagare maggiormente studi che sono già stati svolti e che hanno condotto a tesi contrastanti.

Lo scopo della presente ricerca, alla luce di quello sopra esposto, è capire come l'attivazione cerebrale dei soggetti con disturbo depressivo maggiore, sottoposti a compiti sperimentali specifici, cambi rispetto ai soggetti di controllo e valutare quali aree si modificano maggiormente. Questa valutazione verrà indagata utilizzando anche studi che includono l'applicazione di diverse tecniche di *neuroimaging* per avere un quadro più specifico della variazione delle aree cerebrali. I risultati che ci si aspetta, anche in base a metanalisi precedenti, sono quelli che l'attivazione di alcune aree sia maggiore in soggetti con depressione

rispetto ai soggetti del gruppo di controllo, ma non è chiaro se si capirà anche quanto quest'attivazione vari effettivamente tra i due gruppi considerati. La modalità che verrà scelta per questa indagine è una metanalisi che confronterà i risultati emersi da precedenti metanalisi attraverso il ricorso a sistemi di analisi specifici quali GingerALE. Nello specifico nel primo capitolo si parlerà del disturbo depressivo maggiore in generale, facendo un breve *excursus* sulle caratteristiche, le cause, la prevalenza e i principali trattamenti del DDM, mentre nel secondo capitolo si parlerà delle tecniche di *neuroimaging* che sono prevalentemente utilizzate negli studi sulla depressione al fine di conoscere meglio questi strumenti e per avere una panoramica storica degli studi che ne hanno fatto ricorso per indagare l'alterazione cerebrale nel DDM. Infine, nel terzo capitolo, esplicherò la metanalisi che ho svolto includendo gli obiettivi, gli studi selezionati per trarre i dati delle analisi, i metodi utilizzati e i risultati emersi. Tratterò quindi i dati che mi servono per capire l'alterazione cerebrale e nel dettaglio il cambiamento dell'attivazione cerebrale nei soggetti con DDM. Sarà inoltre posta attenzione sui limiti della seguente ricerca e alle prospettive di ricerca future.

## Capitolo 1. Una panoramica sulla depressione

*“Capire è il primo passo per accettare,  
e solo accettando si può guarire”*

J. K. Rowling

La depressione è una patologia che è stata, negli anni, ampiamente studiata. L’eterogeneità di questo disturbo ha portato alla nascita di filoni di ricerca che indagano come la depressione si manifesti o venga considerata diversamente tra le varie culture. Al riguardo una ricerca ha coinvolto 6982 soggetti provenienti da Cina, Sud America, Russia, Asia meridionale, Stati Uniti, Canada e Regno Unito, scoprendo che ci sono dei sintomi depressivi comuni tra le diverse etnie e altri che differiscono. Come riportato nell’articolo di Vos et al. (2015), la depressione maggiore risulta essere la seconda causa di disabilità a partire dal 2013. Anche un altro studio più recente ha messo in luce come questa patologia sia una delle principali cause di disabilità attualmente presenti (Eke et al., 2016).

Si stima, infatti, che nel mondo le persone che soffrono di depressione, una patologia che crea profondo dolore e conseguenze fisiche, psicologiche e sociali in chi la vive, siano più di 300 milioni e per questo motivo è un tema che è in continuo aggiornamento. “La depressione è il problema di salute mentale più diffuso e il più sensibile all’impatto della crisi: riguarda circa 2,6 milioni di individui (4,3%), con prevalenze doppie tra le donne rispetto agli uomini in tutte le fasce di età” ([https://www.istat.it/it/files//2014/07/salute\\_9-luglioDEF\\_14-luglio.pdf](https://www.istat.it/it/files//2014/07/salute_9-luglioDEF_14-luglio.pdf)).

### *1.1 Definizione, caratteristiche e prevalenza*

La caratteristica principale del disturbo sopra menzionato risulta essere la presenza di umore triste, vuoto o irritabile accompagnato da generali modificazioni somatiche e cognitive che incidono particolarmente sulle principali

capacità di funzionamento dell'individuo (DSM 5, APA, 2013). Tra i disturbi depressivi rientrano il disturbo da disregolazione dell'umore dirompente, il disturbo depressivo maggiore, il disturbo depressivo persistente (distimia), il disturbo disforico premestruale, il disturbo depressivo indotto da sostanze e farmaci, il disturbo depressivo dovuto ad un'altra condizione medica, il disturbo depressivo con altra specificazione e il disturbo depressivo senza specificazione. Ai fini della mia ricerca tratterò più dettagliatamente il disturbo depressivo maggiore. La diagnosi di disturbo depressivo maggiore viene effettuata quando sono presenti cinque o più dei seguenti sintomi contemporaneamente di cui i primi due non possono mai mancare (criterio A):

- a. Umore depresso per la maggior parte del giorno, quasi tutti i giorni
- b. Marcata diminuzione di interesse o piacere per tutte o quasi tutte le attività, per la maggior parte del giorno, quasi tutti i giorni
- c. Significativa perdita di peso o aumento di peso
- d. Insonnia o ipersonnia quasi tutti i giorni
- e. Agitazione o rallentamento psicomotorio quasi tutti i giorni
- f. Faticabilità o mancanza di energia quasi tutti i giorni
- g. Sentimenti di autosvalutazione o di colpa eccessivi o inappropriati, quasi tutti i giorni
- h. Ridotta capacità di pensare o di concentrarsi, o indecisione, quasi tutti i giorni
- i. Pensieri ricorrenti di morte, ricorrente ideazione suicidaria senza un piano specifico o un tentativo di suicidio o un piano specifico per commettere suicidio

Deve inoltre essere presente un disagio clinicamente significativo (criterio B), il disturbo deve manifestarsi per un periodo di due settimane.

L'evoluzione della depressione lungo il periodo della vita porta ad evidenziare che ci siano in questa patologia delle basi altamente biologiche che affliggono la mente e altri organi (Sibille & French, 2013). Come sostenuto infatti da diversi

studi molti pazienti manifesterebbero, lungo l'arco di vita, diversi episodi caratterizzati da un aumento della gravità dei sintomi, della durata, della resistenza alle cure farmacologiche e a parziali periodi di remissione (Kessler et al., 2005b; Moylan et al., 2012). Secondo uno studio condotto recentemente, si stimerebbe che 15,7 milioni di adulti in America, con un'età superiore ai 18, hanno avuto almeno un episodio depressivo maggiore nell'anno precedente alla ricerca (SAMHSA, 2015). Inoltre, nello specifico, dallo studio appena citato emerge anche che il 4,3% degli adulti abbia avuto un episodio di depressione maggiore con grave compromissione (SAMHSA, 2015). Un altro studio, che conferma quanto già espresso, sostiene che la prevalenza del disturbo depressivo maggiore (DDM) si aggiri intorno al 4,7% (Ferrari et al., 2013c; Charlson et al., 2013). Uno studio più remoto, condotto a livello mondiale, aveva già rilevato che una persona su 20 avesse manifestato un episodio depressivo nell'anno precedente, individuando che le persone affette risultavano essere 350 milioni (Marcus et al., 2012).

### *1.2 Fattori genetici, biologici e psicosociali*

La depressione è una patologia complessa e causata da più fattori (Otte et al., 2016) così come la sua ereditarietà sarebbe stimata intorno al 37% come sostenuto da Flint e Kendler (2014). Tra i principali fattori che si possono menzionare nella comparsa del disturbo rientrano i fattori mentali, ambientali e psicosociali (Li et al., 2016a).

In uno studio che ha visto coinvolti 59 pazienti con DDM e 29 soggetti facenti parte del gruppo di controllo, si è scoperto che sia in pazienti con disturbo acuto sia in quelli con patologia in remissione si manifesterebbe un incremento del volume della materia grigia dell'area cerebellare IX dell'emisfero sinistro, un'area non motoria che è impiegata in molte funzioni mentali e che sarebbe conosciuta come regione importante nell'espressione dei sintomi depressivi (Depping et al., 2016).

Anche altri studi precedentemente condotti hanno rilevato delle anomalie in alcune aree non motorie coinvolte in funzioni cognitive ed affettive. Nello specifico, da due studi, è emerso che in pazienti che soffrono di disturbo depressivo maggiore, non ancora sottoposti a cure, sarebbe presente una diminuzione del volume dell'amigdala (Hamilton et al., 2008; Munn et al., 2007).

Dall'analisi di un articolo redatto qualche anno fa e che ha incluso nella ricerca diversi studi di anni precedenti si è scoperto che ci sarebbero diversi fattori biologici presenti in pazienti con DDM. Nello specifico vengono considerati come fattori causali la modificazione della struttura neuronale corticale con un'alterazione nella corteccia orbito-frontale e nella corteccia cingolata anteriore, un cambiamento nell'equilibrio omeostatico dei livelli di glutammato e una riduzione gabaergica (Sibille & French, 2013).

Una recente metanalisi, che ha preso in considerazione principalmente i fattori psicosociali e ambientali implicati nella manifestazione del disturbo ha dimostrato che i fattori che sembrerebbero altamente coinvolti sono i seguenti: diventare vedova, ricevere abusi fisici durante l'infanzia, essere obesi, avere 4-5 fattori metabolici a rischio, essere portatore di disfunzioni sessuali e avere stress lavorativo (Kohler et al., 2018).

### *1.3 I principali trattamenti*

Sembrerebbe che le principali forme di trattamento psicologico che risultano efficaci nella gestione dei sintomi depressivi, seppur senza particolari differenze, siano diverse e nello specifico le principali terapie utilizzate sono la psicoterapia interpersonale (IPT), la terapia cognitiva e la terapia di attivazione comportamentale (Barth et al., 2013). Secondo una recente metanalisi è emerso che, confrontando la terapia cognitivo-comportamentale (CBT) con altre forme di terapia, la CBT è il trattamento elitario per la cura della depressione. Viene comunque specificato che non appaiono differenze tra la terapia cognitiva e quella farmacologica (Cuijpers, Berking, Andersson, G., & Quigley, 2013). La psicoterapia interpersonale (IPT) è un trattamento di breve durata che si basa sulle



teorie dell'attaccamento e sull'esame dei principali problemi interpersonali come cambiamenti di ruolo, conflitti ed isolamento sociale con lo scopo di ridurre i sintomi migliorando le relazioni interpersonali e incrementando i principali sistemi di supporto sociale (Stuart & Robertson, 2012). Ulteriori ricerche hanno anche dimostrato che l'IPT potrebbe essere un efficace trattamento nella prevenzione delle ricadute (Cuijpers, Donker, Weissman, Ravitz, & Cristea, 2016). Uno studio condotto qualche anno fa ha indagato se partecipare ad un intervento combinato di IPT e mindfulness possa portare cambiamenti in termini di depressione e i risultati sono enunciati di seguito. Nello specifico lo studio era costituito da tre fasi, una prima raccolta anamnestica, una fase di IPT e una fase che consisteva in un training di mindfulness, al termine delle quali venivano valutati i progressi. È emersa una netta riduzione dei sintomi depressivi dalla fase di baseline a quella finale e anche il follow-up condotto un mese dopo il termine dell'intervento terapeutico ha dimostrato il mantenimento dei risultati confermando, come studi già considerati precedentemente, l'efficacia della IPT (Mahan, Swan, & Macfie, 2018). Tra le molteplici terapie efficaci per la remissione dei sintomi depressivi, rientra anche la terapia cognitiva (CT) che verrà presa brevemente in considerazione in questo elaborato. Questo tipo di terapia si basa sulla ristrutturazione cognitiva, la quale consiste, innanzitutto, nell'individuazione dei pensieri automatici disfunzionali, che l'individuo utilizza per l'interpretazione di sé nel mondo. Questi schemi cognitivi negativi vengono successivamente messi in discussione in modo da demolirli e portare il soggetto ad una visione più positiva, ma anche più realistica di sé. Mettendo in discussione la validità di questi pensieri automatici negativi si arriva, appunto, alla ristrutturazione cognitiva, precedentemente citata, la quale porta ad una diminuzione della gravità dei sintomi depressivi. Uno studio recente ha messo a confronto la terapia cognitiva con una nuova terapia, sviluppata in anni recenti, utilizzata sempre per la cura dei sintomi depressivi, che prende il nome di terapia cognitiva evoluzionista (CET). L'obiettivo dello studio era quello di valutare l'efficacia delle due terapie, grazie alla partecipazione di 97 soggetti con disturbo depressivo maggiore. Un gruppo è stato sottoposto alla terapia cognitiva (CT),

mentre l'altro gruppo alla terapia cognitiva evoluzionista (CET). I risultati hanno evidenziato che entrambe le terapie si sono rivelate efficaci, in quanto entrambi i gruppi hanno riportato una riduzione significativa nella sintomatologia depressiva. Tuttavia, si è dimostrato anche che la CET fosse più efficace della CT, sia per quanto riguarda l'impegno dimostrato nel contesto sociale che per i comportamenti di evitamento (Giosan et al., 2020).

## Capitolo 2. La risonanza magnetica funzionale (fMRI) e la depressione maggiore: attivazione e disattivazione di alcune aree cerebrali

### *2.1 Una tecnica di neuroimaging: la risonanza magnetica funzionale (fMRI)*

Tra i metodi utilizzati per comprendere quali aree si attivino o disattivino nei soggetti con DDM, possiamo citare la tomografia ad emissione di positroni (PET), la fMRI e l'elettroencefalogramma (EEG). Nello specifico, metanalisi, che hanno considerato come variano le aree cerebrali durante determinati compiti cognitivi in soggetti che soffrono di depressione, sono ricorse principalmente all'utilizzo della fMRI (Barch & Pagliaccio, 2017; Doose-Grünefeld et al., 2015; Fitzgerald et al., 2008; Graham et al., 2013; Müller et al., 2016; Ritchei et al., 2011; Siegle et al., 2007) tecnologia che ha reso l'*imaging* cerebrale basato su compiti ampiamente accessibile (Bennett et al., 2016). La tecnica della risonanza magnetica funzionale (fMRI) basa il suo funzionamento sull'aumento del flusso sanguigno nelle zone attive del cervello. Infatti, misura il rapporto tra l'emoglobina ossigenata e l'emoglobina deossigenata, generando un segnale chiamato BOLD (Blood Oxygen Dependent Level), in altre parole un segnale che risulta dipendente dal livello di ossigenazione del sangue (Ladavas & Berti, 2016).

Di seguito verranno esposti i risultati emersi da diverse metanalisi considerate sull'argomento.

### *2.2 I principali studi clinici in letteratura*

Uno studio, ricorrendo all'utilizzo della fMRI, si è prefissato di indagare l'attivazione cerebrale correlata al compito in soggetti con DDM e in soggetti di controllo. La ricerca, che ha visto la partecipazione di 13 soggetti con diagnosi di depressione secondo il DSM IV e 13 soggetti sani, consisteva nello svolgere due compiti cognitivi, l'n-Back e la torre di Londra in concomitanza all'utilizzo della fMRI che permetteva di estrapolare le immagini cerebrali delle aree che si

attivavano. Dallo svolgimento di questi compiti di programmazione e di memoria di lavoro è emerso che le differenze principali tra il gruppo clinico e quello di controllo apparivano per il compito della torre di Londra, mentre non sono state individuate differenze significative per l'n-Back. Nello specifico si è visto che durante il compito della torre di Londra si attivava maggiormente la corteccia prefrontale destra nei pazienti rispetto ai soggetti del gruppo di controllo, mentre nell'altro compito si verificava una maggior dispersione dell'attivazione cerebrale rispetto al gruppo di controllo, con sempre un aumento di attivazione, sebbene meno definito, della corteccia cerebrale prefrontale (Fitzgerald et al., 2008). La maggior parte degli studi che hanno indagato la depressione, e in particolar modo, il disturbo depressivo maggiore, si sono soffermate principalmente sulla componente emozionale e di seguito vedremo alcuni dei più importanti. Uno studio condotto più di una decina di anni fa, sempre attraverso l'utilizzo della tecnica fMRI come la ricerca sopra citata, si è focalizzato principalmente su due regioni cerebrali che sembrano avere un ruolo fondamentale per questo determinato disturbo. Le regioni in questione sono l'amigdala, coinvolta nell'attività emozionale, e la corteccia prefrontale dorsolaterale, la quale è coinvolta nel controllo esecutivo. Il suddetto studio ha visto coinvolti 27 individui, ai quali era stato diagnosticato un disturbo di depressione maggiore, ed altri 25 individui che invece rientravano nel gruppo di controllo non avendo mai avuto questa patologia in precedenza. Entrambi i gruppi sono stati sottoposti a determinati compiti cognitivi, riguardanti, nello specifico, il controllo esecutivo, che, nei soggetti con DDM sembrerebbe essere deficitario, e a compiti emozionali, i quali consistevano nella presentazione di alcune parole con successiva valutazione personale di queste da parte dei soggetti. I risultati hanno portato alla luce che, rispetto al gruppo di controllo, i pazienti con DDM presentavano maggiori livelli di attività da parte dell'amigdala durante i compiti emozionali ed invece un decremento di attività della corteccia prefrontale dorsolaterale mentre svolgevano i compiti esecutivi. Questa ricerca conferma, di conseguenza, quanto detto riguardo il coinvolgimento di queste aree nel disturbo depressivo e asserisce che le due zone riflettono meccanismi differenti (Siegle et

al., 2007). Anche un altro studio, molto più recente, ha indagato i processi emozionali, esplorando però, l'elaborazione emozionale audiovisiva, in quanto, molto frequentemente, si manifestano delle alterazioni nei processi di elaborazione degli stimoli emozionali. Tra i principali che possono essere menzionati quando si parla di DDM rientrano le espressioni facciali. Lo scopo di questo studio consisteva nell'individuare una possibile relazione tra i deficit emozionali e quelli neurocognitivi e per lo stesso sono stati inclusi 41 pazienti con DDM e 41 soggetti del gruppo di controllo. I soggetti coinvolti hanno partecipato sia a compiti emozionali, in cui venivano presentati dei volti associati a determinati suoni che potevano avere valenza positiva o negativa, sia a test neurocognitivi. È emerso che i pazienti depressi riportavano delle compromissioni nel processo di elaborazione degli stimoli uditivi positivi e che, inoltre, valutavano come più timoroso un viso associato a suoni allegri rispetto a suoni neutri. Questo risultato non è stato riscontrato nei soggetti sani. Per quanto riguarda i compiti neurocognitivi, invece, è emersa l'impossibilità di correlazione tra i risultati ottenuti attraverso questi ultimi e quelli ottenuti ai compiti emozionali (Dose-Grünefeld et al., 2015). Il prossimo studio considerato, tratta, come i precedenti, la componente emozionale, la quale è stata, in questa ricerca, esaminata in più periodi. Hanno partecipato a questo studio 22 pazienti con disturbo depressivo e 14 soggetti del gruppo di controllo che non presentavano i criteri richiesti per essere inseriti nel gruppo clinico. I soggetti con DDM sono stati sottoposti ai compiti emozionali, in contemporanea alla risonanza magnetica funzionale (fMRI), prima e dopo il trattamento attraverso la terapia cognitiva comportamentale (CBT). Nella prima fase, quella che valuta la condizione pre-trattamento tramite terapia cognitiva comportamentale (CBT) i risultati che emergono sono i seguenti. Si vede una riduzione complessiva dell'attività della corteccia prefrontale ventromediale, una diminuita discriminazione tra gli items neutri e quelli emozionali da parte dell'amigdala, del nucleo caudato e dell'ippocampo, ed una propensione più marcata verso gli stimoli negativi rispetto a quelli positivi nel lobo temporale anteriore sinistro e nella corteccia prefrontale dorsolaterale. Nella seconda fase i

soggetti con DDM sono stati sottoposti alla terapia cognitiva comportamentale (CBT). Emerge chiaramente che i sintomi manifestati dai pazienti sono andati incontro ad un miglioramento, aspetto presente anche nella scansione ottenuta tramite fMRI. Si è assistito infatti ad un incremento dell'attività della corteccia prefrontale ventromediale e ad un netto miglioramento per quanto riguarda l'effetto della valenza degli stimoli, che ha subito un'inversione a favore di quelli positivi, nel lobo temporale anteriore sinistro e nella corteccia prefrontale dorsolaterale (Ritchey et al., 2010). A conclusione della sintesi sopra esposta di una serie di ricerche che hanno valutato la depressione in termini neurobiologici esporrei i risultati di una metanalisi che ha permesso di svolgere un confronto tra diversi studi. Nello specifico in questa metanalisi sono presi in considerazione 34 studi in cui sono presenti sia i pazienti con disturbo depressivo che il gruppo di controllo e 7 studi con sempre presenti sia il gruppo clinico sia il gruppo di controllo con ricorso ad un trattamento specifico, per un totale di 1270 soggetti partecipanti. I dati di imaging sono stati analizzati separatamente attraverso due metodi meta-analitici differenti, ovvero con il metodo ALE (Activation likelihood estimation) e con il processo gaussiano di regressione. Dai 34 studi sopra menzionati emerge, per entrambe le tecniche utilizzate, che le aree coinvolte sono l'area limbico-corticale e l'area cortico-striatale mentre sembrerebbe essere meno partecipe il sistema della condizione di default, ovvero un sistema di connessione di grande scala tra regioni cerebrali in comunicazione tra di loro. Per quanto riguarda gli studi includenti il trattamento si può dedurre, invece, che le regioni che si attivano maggiormente sono quelle fronto-laterali. Questi risultati portano a sostenere che le aree frontali fungono da marcatori biologici del disturbo depressivo maggiore, contrastando le conclusioni di precedenti metanalisi condotte sull'argomento (Graham et al., 2013).

## Capitolo 3. L'alterazione cerebrale in soggetti con depressione maggiore sottoposti a compiti sperimentali. Metanalisi.

La presente metanalisi che si fonda su 18 articoli, si basa su ricerche già effettuate in precedenza e che hanno portato ad alcuni risultati inconsistenti. L'argomento trattato in questi articoli è il medesimo, ovvero l'alterazione cerebrale di soggetti depressi quando sottoposti a *trials* clinici e a compiti sperimentali. A seguito di risultati variabili questa metanalisi ha come fine quello di riprodurre la ricerca ricorrendo solamente ad esperimenti in cui è possibile distinguere i dati dei pazienti da quelli dei soggetti del gruppo di controllo.

### 3.1 Obiettivi

La seguente metanalisi si pone come obiettivo principale quello di valutare la differente attivazione di alcune aree cerebrali in soggetti che sono sottoposti a compiti cognitivi ed emotivi specifici. Nello specifico si vuole analizzare se c'è una differenza di attivazione cerebrale tra soggetti facenti parte del gruppo di controllo e soggetti con depressione maggiore, entrambi sottoposti a test cognitivi ed emotivi. Per avere un quadro più specifico delle differenze cerebrali tra i due gruppi, entrambe le categorie coinvolte sono state analizzate anche con tecniche di *neuroimaging* quali fMRI o PET.

Gli articoli considerati nella presente ricerca hanno incluso solo risultati che, come output finale, mostravano le coordinate x, y, z secondo il metodo *Talairach* o *Montreal Neurological Institute* (MNI). Le coordinate x, y e z, nello spazio MNI, sono state ricavate utilizzando modelli di cervelli *standard*. I dati sono inizialmente stati inseriti in due file *Excel*, uno per i controlli e l'altro per i pazienti, poi trasformati nell'estensione *.txt*. Nello specifico sono stati utilizzati 18 articoli per i pazienti e 17 per i controlli, in quanto in un articolo erano presenti solo le coordinate dei soggetti depressi. Lo *step* successivo ha visto l'analisi della tipologia di analisi utilizzata nei singoli articoli e nello specifico quelli che erano MNI-SPM (*Statistical Parametric Mapping*) o MNI-FSL (*FMRIB Software Library*) sono stati tutti trasformati in *Talairach* per rendere tutti i risultati

confrontabili. Al termine di questo processo le analisi statistiche sono state condotte ricorrendo al programma *GingerALE (Version 3.0.2)* che permette di svolgere le analisi oltre che convertire le coordinate stesse da MNI a *Talairach*.

### 3.2 Metodi

Tutti gli articoli considerati includono metanalisi di studi di neuroimaging, sono stati pubblicati tra gennaio del 1997 e ottobre del 2015, in lingua inglese, e sono stati presi da PubMed, Web of Science e Google Scholar. I dati utilizzati sono stati presi tra quelli inseriti nei diversi articoli di ricerca presenti in una metanalisi pubblicata il 9 novembre del 2016 da Muller et al., dal titolo “*Altered Brain Activity in Unipolar Depression Revisited. Meta-analyses of Neuroimaging Studies*”. Dei 57 articoli presenti nell’articolo sopra menzionato, ne sono stati considerati per la seguente ricerca solo 18 articoli, accuratamente selezionati e che prevedevano dei criteri di inclusione e d’esclusione che indicherò di seguito. Innanzitutto, sono stati coinvolti solo soggetti adulti senza particolare diagnosi (nel gruppo di controllo) e soggetti con depressione maggiore come catalogato nel DSM-IV-TR o nel DSM-V (nel gruppo clinico), successivamente sono stati analizzati solo gli articoli in cui era prevista una divisione di risultati tra gruppo clinico e gruppo di controllo ovvero quelli che hanno utilizzato un disegno sperimentale entro i gruppi. Solo un articolo è stato inserito nonostante fossero presente solo i dati dei pazienti depressi e non del gruppo di controllo. Un altro criterio d’inclusione importante è quello che prevedeva di inserire solo gli articoli in cui venivano utilizzati compiti emotivi o cognitivi. Infine, sono stati esclusi gli articoli che prevedevano output trattati con modalità diverse rispetto a *Talairach* e MNI.

Nella presente metanalisi sono da menzionare anche alcuni *bias* che specificherò di seguito. Il principale *bias* è quello di selezione in quanto gli articoli sono stati tutti individuati all’interno di un articolo di ricerca che includeva una serie di metanalisi già condotte, non sono state individuate altre fonti da altre possibili banche dati. Inoltre, potrebbe essere presente anche un *bias* di citazione in quanto diversi studi vengono citati maggiormente da alcuni autori rispetto ad altri. Infine,

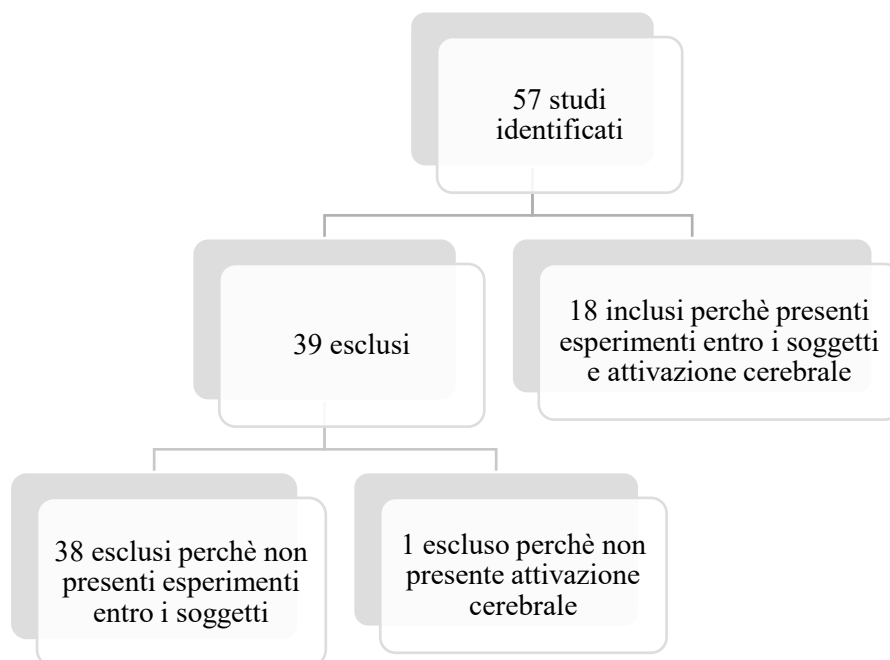


potrebbero essere riportati più frequentemente studi “positivi” a discapito di quelli “negativi”, ma che darebbero ulteriori informazioni e precisazioni (*selective reporting bias*).

### 3.3 Risultati

Di seguito è riportato un diagramma di flusso che definisce quali articoli sono stati selezionati, quali inclusi nella metanalisi e quali esclusi (Fig. 1.).

Figura 1. Rappresentazione del processo di selezione degli articoli



Quindi un totale di 18 articoli con 29 esperimenti di *neuroimaging* distinti in controlli e pazienti, confrontando 547 soggetti è stato inserito nel presente lavoro.

Di seguito sono riportati i principali risultati emersi dalle analisi effettuate e le tabelle sono distinte per pazienti, per gruppo di controllo e per pazienti e gruppo di controllo uniti. Le tabelle mostrano le coordinate x, y e z, la probabilità ALE, il *P value* e le aree che maggiormente sono state individuate durante lo svolgimento dei compiti sperimentali.

Tabella 1. Coordinate x, y, z e aree attivate del gruppo dei pazienti (con DDM)

x	y	z	ALE	P	Label (Nearest Gray Matter within 5mm)
30	24	8	0.021159807	9,45E-01	Emisfero destro. Lobo inferiore. Insula. Materia grigia. Brodmann area 13
14	14	8	0.019667927	3,00E+00	Emisfero destro. Lobo inferiore. Nucleo caudato. Materia grigia.
24	16	4	0.013720227	2,19E+03	Emisfero destro. Lobo inferiore. Nucleo Lentiforme. Materia grigia. Putamen

Tabella 2. Coordinate x, y, z e aree attivate del gruppo di controllo

x	y	z	ALE	P	Label (Nearest Gray Matter within 5mm)
-48	10	32	0.018142741	3,31E+01	Emisfero sinistro. Lobo frontale. Giro Frontale Inferiore. Materia Grigia. Brodmann area 9
-44	16	20	0.017458864	5,61E+00	Emisfero sinistro. Lobo frontale. Giro frontale mediale. Materia Grigia. Brodmann area 46

Tabella 3. Coordinate x, y, z e aree attivate dei pazienti con DDM e dei controlli

x	y	z	ALE	P	Label (Nearest Gray Matter within 5mm)
-48	10	30	0.027146647	2,60E-01	Emisfero sinistro. Lobo frontale. Giro Frontale Inferiore. Materia Grigia. Brodmann area 9
-46	16	22	0.024082048	2,14E+01	Emisfero sinistro. Lobo frontale. Giro Frontale Inferiore. Materia Grigia. Brodmann area 9
-44	2	38	0.017798938	1,23E+03	Emisfero sinistro. Lobo frontale. Giro frontale mediale. Materia Grigia. Brodmann area 6
40	-2	42	0.0259995	5,79E-01	Emisfero destro. Lobo frontale. Giro precentrale. Materia grigia. Brodmann area 6
-42	-44	40	0.031543247	1,12E-01	Emisfero sinistro. Lobo Parietale. Lobulo inferiore parietale. Materia grigia. Brodmann area 40

32	22	8	0.03375978	2,17E-02	Emisfero destro. Lobo inferiore. Insula. Materia grigia. Brodmann area 13
20	-4	-10	0.030710258	2,06E-01	Emisfero destro. Lobo limbico. Giro paraippocampale. Materia grigia. Amigdala
18	12	8	/	0,005	Emisfero destro. Lobo inferiore. Nucleo caudato. Materia grigia.
12	6	12	/	0,0243	Emisfero destro. Lobo inferiore. Nucleo caudato. Materia grigia.

## Discussione

Come si evince già in articoli di ricerca e metanalisi precedenti (Fitzgerald et al., 2008; Siegel et al., 2007) le aree che sono più coinvolte durante i diversi task sperimentali sono diverse nei soggetti con depressione maggiore rispetto a quelli facente parte del gruppo di controllo e nello specifico con la presente ricerca sono confermate le ipotesi originarie in cui si pensava che ci fosse un coinvolgimento di aree cerebrali diverse a seconda del gruppo considerato (soggetti depressi o senza alcuna patologia). Dai risultati ottenuti con le analisi sopra descritte si vede come nei soggetti con DDM si attivino maggiormente le aree cerebrali destra, il lobo inferiore, l'insula e il putamen, mentre nel gruppo di controllo sono prevalentemente coinvolti il lato sinistro e il lobo frontale, ma in taluni casi sono attivi anche il giro frontale mediano e inferiore. Sembrerebbe che la materia grigia sia coinvolta in entrambi i gruppi considerati in questa ricerca. Le aree di Brodmann che si rilevano sono differenti nei gruppi di controllo rispetto al gruppo dei pazienti, anche se dall'incrocio tra i due si presentano più spesso l'area 6 e l'area 9. Si ripresenta un contrasto con alcuni studi condotti precedentemente che porta a sostenere che sia difficile identificare le aree precise che sono coinvolte e come si modificano all'interno dello stesso gruppo e tra gruppi. Questo potrebbe essere dovuto al fatto che ci sono delle differenze inter-individuali che prescindono i compiti sperimentali a cui i soggetti sono sottoposti. I risultati mostrano anche una particolare eterogeneità dei vari studi sulla depressione e quindi una difficoltà a cogliere degli effetti significativi elevati e questo potrebbe anche essere dovuto alla diversità della popolazione coinvolta.

I limiti principali di questo studio sono caratterizzati dalla presenza di alcuni *bias*, principalmente quello di selezione, dall'utilizzo di un campione di riferimento limitato e dal fatto che non sono state condotte valutazioni sulla eterogeneità degli studi. Ricerche future potrebbero includere un numero maggiore di metanalisi, valutare di quanto varia l'attivazione cerebrale nei diversi soggetti ed entro i gruppi e vedere se c'è un decrescere o aumentare delle aree significative diverso a

seconda della tipologia di compiti sperimentale svolti e se incide diversamente tra i due gruppi studiati.

## BIBLIOGRAFIA

- Barth, J., Munder, T., Gerger, H., Nüesch, E., Trelle, S., Znoj, H., ... Cuijpers, P. (2013). Comparative efficacy of seven psychotherapeutic interventions for patients with depression: a network meta-analysis. *PLoS Medicine*, *10* (5), 1–17.
- Bremner, J. D., Vythilingam, M., Vermetten, E., & Charney, D. N. (2007). Effects of antidepressant treatment on neural correlates of emotional and neutral declarative verbal memory in depression. *Journal of Affective Disorders*, *101*, 99–111.
- Bremner, J. D., Vythilingam, M., Vermetten, E., Vaccarino, V., & Charney, D. S. (2004). Deficits in Hippocampal and Anterior Cingulate Functioning During Verbal Declarative Memory Encoding in Midlife Major Depression. *American Journal of Psychiatry* *161*(4), 637–645.
- Briceño, E. M., Weisenbach, S. L., Rapport, L. J., Hazlett, K. L., Bieliauskas, L. A., Haase, B. D., ... & Langenecker, S. A. (2013). Shifted Inferior Frontal Laterality in Women with Major Depressive Disorder is Related to Emotion Processing Deficits. *Psychological Medicine*, *43*(7), 1433–1445.
- Charlson, F. J., Ferrari, A.J., Flaxman, A.D., & Whiteford, H.A., 2013. The epidemiological modeling of dysthymia: application for the global burden on disease study 2010. *Journal of Affective Disorder*, *151*, 111-120
- Cuijpers, P., Berking, M., Andersson, G., & Quigley, L. (2013). A meta-analysis of cognitive-behavioural therapy for adult depression, alone and in comparison with other treatments. *The Canadian Journal of Psychiatry*, *58*(7), 376–385.
- Cuijpers, P., Donker, T., Weissman, M. M., Ravitz, P., & Cristea, I. A. (2016). Interpersonal psychotherapy for mental health problems: A comprehensive meta-analysis. *The American Journal of Psychiatry*, *173*, 680–687.
- Depping, M. S., Wolf, N. D, Vasic, N., Sambataro, F., Hirjak, D., Thomann, P.A.,

- & Wolf, R. C. (2016). Abnormal cerebellar volume in acute and remitted major depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 71, 97–102.
- Dichter, G. S., Felder, J. N., & Smoski, M. J. (2009). Affective context interferes with cognitive control in unipolar depression: An fMRI investigation. *Journal of Affective Disorders*, 114, 131–142.
- Doose-Grünefeld, S., Eickhoff, S. B., & Müller, V. I. (2015). Audiovisual emotional processing and neurocognitive functioning in patients with depression. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 9(JAN), 1–13.
- Eickhoff, S. B., Bzdok, D., Laird, A. R., Kurth, F., & Fox, P. T. (2012). Activation likelihood estimation revisited. *NeuroImage*, 59(3), 2349–2361.
- Eickhoff, Simon B., Laird, A. R., Fox, P. M., Lancaster, J. L., & Fox, P. T. (2017). Implementation errors in the GingerALE Software: Description and recommendations. *Human Brain Mapping*, 38(1), 7–11.
- Eke, A. C., Saccone, G., & Bergella, V. (2016). Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) use during pregnancy and risk of preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynecology*, 123, 1900–1907.
- Ferrari, A.J., Somerville, A., Baxter, A.J., Normann, R. E., Patten, S.B., Vos, T. et al. (2013c). Global variation in the prevalence and incidence of major depressive disorder: a systematic review of the epidemiological literature. *Psychological Medicine*, 43, 471–481.
- Fitzgerald, P. B., Laird, A. R., Maller, J., & Daskalakis, Z. J. (2008). A meta-analytic study of changes in brain activation in depression. *Human Brain Mapping*, 29(6), 683–695.
- Fitzgerald, P. B., Srithiran, A., Benitez, J., Daskalakis, Z. Z., Oxley, T. J., Kulkarni, J. et al. (2008). An fMRI study of prefrontal brain activation during multiple tasks in patients with major depressive disorder. *Human Brain*

- Mapping*, 29(4), 490–501.
- Flint, J., & Kendler, K. S. (2014). The Genetics of Major Depression. *Neuron*, 81(3), 484–503.
- Garrett, A., Kelly, R., Gomez, R., Keller, J., Schatzberg, A. S., & Reiss, A. L. (2011). Aberrant Brain Activation During a Working Memory Task in Psychotic Major Depression. *American Journal of Psychiatry*, 168, 173–182.
- Giosan, C., Cobeanu, O., Wyka, K., Muresan, V., Mogoase, C., Szentagotai, A., ... Moldovan, R. (2020). Cognitive evolutionary therapy versus standard cognitive therapy for depression: A single-blinded randomized clinical trial. *Journal of Clinical Psychology*, 76, 1813–1831.
- Graham, J., Salimi-Khorshidi, G., Hagan, C., Walsh, N., Goodyer, I., Lennox, B. et al. (2013). Meta-analytic evidence for neuroimaging models of depression: State or trait? *Journal of Affective Disorders*, 151(2), 423–431.
- Hamilton, J. P., Etkin, A., Furman, D. J., Lemus, M. G., Johnson, R. F., & Gotlib, I. H. (2012). Functional neuroimaging of major depressive disorder: A meta-analysis and new integration of baseline activation and neural response data. *American Journal of Psychiatry*, 169(7), 693–703.
- Hamilton, J. P., Siemer, M., & Gotlib, I. H. (2008). Amygdala volume in major depressive disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Molecular Psychiatry*, 13, 993–1000.
- Hugdahl, K., Rund, B. R., Lund, A., Asbjørnsen, A., Egeland, J., Ersland, L., ... & Thomsen, T. (2004). Brain Activation Measured With fMRI During a Mental Arithmetic Task in Schizophrenia and Major Depression. *American Journal of Psychiatry*, 161, 286–293.
- Hugdahl, K., Specht, K., Biringer, E., Weis, S., Rebecca Elliott, R., Hammar, A., ... & Lund, A. (2007). Increased Parietal and Frontal Activation after Remission from Recurrent Major Depression: A Repeated fMRI Study. *Cognitive Therapies of Research*, 31, 147–160.



- Keedwell, P. A., Andrews, C., Williams, S. C. R., Brammer, M. J., & Philips, M. R. (2005). A Double Dissociation of Ventromedial Prefrontal Cortical Responses to Sad and Happy Stimuli in Depressed and Healthy Individuals. *Biological Psychiatry*, 58, 495–503.
- Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Merikangas, K. R., & Walters, E. E. (2005b). Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of General Psychiatry*, 62(6), 593–602.
- Kohler, C. A., Evangelou, E., Stubbs, B., Solmi, M., Veronese, N., Belbasis, L., ... Carvalho, A. (2016). Mapping risk factors for depression across the lifespan: An umbrella review of evidence from meta-analyses and Mendelian randomization studies. *Journal of Psychiatric Research*, 103, 189–207.
- Ladavas, E., & Berti, A. (2016). *Neuropsicologia*. Bologna: il Mulino
- Langenecker, S. A., Kennedy, S. E., Guidotti, L. M., Briceno, E. M., Own, L. S., Hooven, T., ... & Zubieta, J. K. (2007). Frontal and Limbic Activation During Inhibitory Control Predicts Treatment Response in Major Depressive Disorder. *Biological Psychiatry*, 62, 1272–1280.
- Mahan, R. M., Swan, S. A., & Macfie, J. (2018). Interpersonal psychotherapy and mindfulness for treatment of major depression with anxious distress. *Clinical Case Studies*, 17(2), 104–119.
- Marcus, M., Yasamy, T., van Ommeren, M., Chisholm, D., Saxena, S., & World Health Organization, Department of Mental Health and Substance Abuse. (2012). *Depression: APA guideline for the treatment of depression 150 A global public health concern*. Retrieved from [http://www.who.int/mental\\_health/management/depression/who\\_paper\\_depression\\_wfmh\\_2012.pdf?ua=1](http://www.who.int/mental_health/management/depression/who_paper_depression_wfmh_2012.pdf?ua=1)
- Matsuo, K., Glahn, D. C., Peluso, M. A. M., Hatch, J. P., Monkul, E. S., Najt, P., ... & Soares, J. P. (2007). Prefrontal hyperactivation during working memory

- task in untreated individuals with major depressive disorder. *Molecular Psychiatry*, 12, 158–166.
- Mitterschifhaler, M. T., Kumari, V., Malhi, G. S., Brown, R. G., Giampietro, V. P., Michael J. Brammer, M. J., ..., & Sharma, T. (2003). Neural response to pleasant stimuli in anhedonia: an fMRI study. *NeuroReport*, 14(2), 177–182.
- Mitterschifhaler, M., Walsh, N. D., Williams, S. C. R., Cleare, A., Donaldson, C., ..., & Fu, C. H. Y. (2008). Neural basis of the emotional Stroop interference effect in major depression. *Psychological Medicine*, 38, 247–256.
- Moylan, S., Maes, M., Wray, N. R., & Berk, M. (2013). The neuroprogressive nature of major depressive disorder: pathways to disease evolution and resistance, and therapeutic implications. *Molecular Psychiatry*, 18, 595–606.
- Munn, M. A., Alexopoulos, J., Nishino, T., Babb, C. M., Flake, L. A., Singer, T., ... Botteron, K. N. (2007). Amygdala volume analysis in female twins with major depression. *Biological Psychiatry*, 62, 415–422.
- Naismith, S. L., Lagopoulos, J., Ward, P. B., Davey, C. G., Little, C., & Hickie, I. B. (2010). Fronto-striatal correlates of impaired implicit sequence learning in major depression: An fMRI study. *Journal of Affective Disorders*, 125, 256–261.
- Ritchey, M., Dolcos, F., Eddington, K. M., Strauman, T. J., & Cabeza, R. (2011). Neural correlates of emotional processing in depression: Changes with cognitive behavioral therapy and predictors of treatment response. *Journal of Psychiatry Research*, 45(5), 577–587
- Seidel, E. M., Satterthwaite, T. D., Eickhoff, S. B., Schneider, F., Gur, R. C., Daniel H. Wolf, D. H., ... & Derntl, B. (2012). Neural correlates of depressive realism — An fMRI study on causal attribution in depression. *Journal of Affective Disorders*, 138, 268–276.
- Sibille, E., & French, B. (2013). Biological substrates underpinning diagnosis of major depression. *Internal Journal of Neuropsychopharmacology*, 16(8):

1893–1909.

Siegle, G. J., Thompson, W., Carter, C. S., Steinhauer, S. R., & Thase, M. E. (2007). Increased Amygdala and Decreased Dorsolateral Prefrontal BOLD Responses in Unipolar Depression: Related and Independent Features. *Biological Psychiatry*, *61*(2), 198–209.

Substance Abuse and Mental Health Service Administration (SAMHSA), Center for Behavioral Health Statistics and Quality. (2015). Behavioral health trends in the United States: Results from the 2014 national survey on drug use and health (*HHS Publication No. SMA 15-4927, NSDUH Series H-50*)

Stuart, S., & Robertson, M. (2012). *Interpersonal psychotherapy: A clinician's guide* (2nd ed.). Boca Raton, FL: CRC Press.

Townsend, J. D., Eberhart, N. K., Bookheimer, S. Y., Eisenberger, N. I., Folland-Ross, L. C., Cook, I. A., ... & Altshuler, L. L. (2010). fMRI activation in the amygdala and the orbitofrontal cortex in unmedicated subjects with major depressive disorder. *Psychiatry Research Neuroimaging*, *183*, 209–217.

Vos, T., Barber, R. M., Bell, B., Bertozzi-Villa, A., Blukov, S., Bolliger, I et al. (2015). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: A systematic analysis for the global burden of disease study 2013. *The Lancet*, *386*(9995), 743–800.

Zhong, M., Wang, X., Xiao, J., Yi, J., Zhu, X., Liao, J., ..., & Yao, S. (2011). Amygdala hyperactivation and prefrontal hypoactivation in subjects with cognitive vulnerability to depression. *Biological Psychology*, *88*, 233–242.

Walter, H., Wolf, R. C., Spitzer, M., & Vasic, N. (2007). Increased left prefrontal activation in patients with unipolar depression: An event-related, parametric, performance-controlled fMRI study. *Journal of Affective Disorders*, *101*,

175–185.

## SITI INTERNET

Istat (2013). *Tutela della salute e accesso alle cure*.  
[https://www.istat.it/it/files//2014/07/salute\\_9-luglioDEF\\_14-luglio.pdf](https://www.istat.it/it/files//2014/07/salute_9-luglioDEF_14-luglio.pdf)