



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia Generale

Corso di Laurea Magistrale in Psicologia Clinica

Tesi di Laurea Magistrale

**Emozioni e familiarità per la depressione: uno
studio tramite potenziali evento-relati e
decelerazione cardiaca**

**Emotions and familiarity with depression: an event-related potentials
and cardiac deceleration study**

Relatore

Prof. Simone Messerotti Benvenuti

Correlatrice

Dott.ssa Tania Moretta

Laureanda: Elisabetta Cremonese

Matricola: 2024008

Anno Accademico 2021/2022

INDICE

PARTE PRIMA.....	1
I DISTURBI DEPRESSIVI.....	1
1.1 Le caratteristiche cliniche dei disturbi depressivi.....	1
1.1.1 Quadri clinici e sintomi dei principali disturbi depressivi.....	4
1.1.2 Epidemiologia della depressione.....	6
1.1.3 Principali fattori di rischio per la depressione.....	8
1.1.4 Familiarità per la depressione.....	12
1.2 Eziopatogenesi della depressione.....	15
1.2.1 Modelli neurobiologici e neurochimici.....	15
1.1.2 Modello comportamentale.....	26
1.2.2 Modelli cognitivi.....	27
1.2.3 Modello affettivo-motivazionale.....	30
CORRELATI PSICOFISIOLOGICI DELLA RISPOSTA EMOZIONALE NELLA DEPRESSIONE.....	34
2.1 Potenziali evento-relati ed elaborazione emozionale.....	35
2.2 Modulazione emozionale del riflesso di allarme (<i>startle reflex</i>).....	40
2.3 Risposte periferiche ed elaborazione emozionale: l'attività cardiaca.....	42
2.4 Correlati psicofisiologici della risposta emozionale nella depressione e nel rischio di sviluppare depressione.....	45

PARTE SECONDA.....	54
LA RICERCA	54
3.1 Obiettivi e ipotesi sperimentale	54
3.2 Materiali e metodi.....	58
3.2.1 Partecipanti	58
3.2.2 Misure psicologiche.....	60
3.2.3 Registrazione psicofisiologica.....	61
3.2.3 Compito di visione passiva e procedura sperimentale	62
3.2.4 Riduzione dei dati psicofisiologici	64
3.2.5 Analisi dei dati.....	65
3.3 Risultati.....	66
3.4 Discussione e conclusioni.....	71
Riferimenti bibliografici	

PARTE PRIMA

I DISTURBI DEPRESSIVI

1.1 Le caratteristiche cliniche dei disturbi depressivi

Quando si parla di depressione nel linguaggio quotidiano si fa riferimento a uno stato psicologico caratterizzato da una profonda deflessione del tono dell'umore e dalla perdita di interesse per attività precedentemente gradite. Sebbene una breve e occasionale sensazione di tristezza sia un'esperienza comune in risposta ad eventi negativi (*American Psychology Association – APA, 2013*), in ambito clinico si parla di depressione se è presente una conseguente compromissione del normale funzionamento dell'individuo, con significative ripercussioni sul piano affettivo, cognitivo, somatico e comportamentale di chi ne soffre (APA, 2013). La depressione, infatti, è una malattia grave, cronica, ricorrente e potenzialmente fatale. L'ultima versione del Manuale Statistico e Diagnostico dei Disturbi Mentali (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-5, 2013*) distingue diverse forme di depressione, nello specifico: il disturbo depressivo maggiore (DDM) ed il disturbo depressivo persistente (DDP), il disturbo disforico premestruale ed il disturbo da disregolazione dell'umore dirompente.

Il **DDM** è definito come un disturbo “episodico” in quanto caratterizzato dalla presenza di uno o più episodi di depressione maggiore, per almeno due settimane (APA, 2013), i quali possono essere ricorrenti e il verificarsi di un episodio aumenta la probabilità che ne insorga un altro (Lespérance and Freasure-Smith, 2000). Il decorso risulta, quindi, variabile: alcuni individui non raggiungono mai la remissione completa, per altri il periodo tra un episodio e l'altro può durare molti anni (Klein & Allmann, 2014). Di seguito vengono riportate le principali caratteristiche del DDM secondo il DSM-5 (tabella 1.1).

Tabella 1.1 Criteri diagnostici che caratterizzano un episodio depressivo maggiore secondo il DSM-5 (APA, 2013).

Criteri che costituiscono un episodio depressivo maggiore secondo il DSM-5

Criterio A) Cinque (o più) dei seguenti sintomi sono stati contemporaneamente presenti durante un periodo di due settimane e rappresentano un cambiamento rispetto al precedente livello di funzionamento; almeno uno dei sintomi è 1) umore depresso o 2) perdita di interesse o piacere.

1. Umore depresso per la maggior parte del giorno, quasi tutti i giorni.
2. Marcata diminuzione di interesse o piacere per tutte, o quasi tutte, le attività per la maggior parte del giorno, quasi tutti i giorni
3. Significativa perdita di peso, non dovuta a dieta, o aumento di peso (per es., un cambiamento superiore al 5% del peso corporeo in un mese) oppure diminuzione o aumento dell'appetito quasi tutti i giorni.
4. Insonnia o ipersonnia quasi tutti i giorni.
5. Agitazione o rallentamento psicomotori quasi tutti i giorni (osservabile dagli altri; non semplicemente sentimenti soggettivi di essere irrequieto/a o rallentato/a).
6. Faticabilità o mancanza di energia quasi tutti i giorni.
7. Sentimenti di autosvalutazione o di colpa eccessivi o inappropriati (che possono essere deliranti), quasi tutti i giorni.
8. Ridotta capacità di concentrarsi, o indecisione, quasi tutti i giorni (come impressione soggettiva o osservata da altri).
9. Pensieri ricorrenti di morte (non solo paura di morire), ricorrente ideazione suicidaria senza un piano specifico a un tentativo di suicidio o un piano specifico per commettere suicidio.

Criterio B) I sintomi causano disagio clinicamente significativo o compromissione del funzionamento in ambito sociale, lavorativo o in altre aree importanti.

Criterio C) L'episodio non è attribuibile agli effetti fisiologici di una sostanza o a un'altra condizione medica.

Il **DDP** ha spesso esordio precoce e si caratterizza per un decorso cronico dei sintomi, simili a quelli del DDM (APA, 2013). Il DDP si caratterizza, secondo il DSM-5 per umore depresso per la maggior parte del giorno, protratto per la maggior parte del tempo nell'arco di due anni. Nel periodo si manifestano almeno due tra i seguenti sintomi: scarso appetito o iperalimentazione, insonnia o ipersonnia, bassa autostima, scarsa energia, difficoltà a concentrarsi o a prendere decisioni e sentimenti di disperazione. La persona non è mai stata senza sintomi per più di due mesi alla volta (APA, 2013).

Il **disturbo disforico premestruale** è caratterizzato dalla presenza di sintomi depressivi nella settimana finale del ciclo, la quale precede l'esordio del ciclo stesso. Questi sintomi tendono a regredire pochi giorni dopo l'arrivo della mestruazione e diventare minimali o assenti dopo una settimana (APA, 2013).

Il **disturbo da disregolazione dell'umore dirompente** si manifesta sul piano comportamentale e verbale con gravi e ricorrenti esplosioni di collera e umore negativo, persistenti per almeno un anno, prima dei 10 anni. Questi episodi non sono congrui con il livello di sviluppo (APA, 2013).

La depressione esiste nella sua unicità come psicopatologia, nei termini dei DSM-5, ma anche come sintomo di altre condizioni psicopatologiche come accade, ad esempio, nel disturbo da stress post-traumatico, o nei disturbi psicosomatici. Nel corso del presente elaborato ci si riferisce con il termine "depressione" al DDM, in quanto disturbo maggiormente prototipico tra i disturbi depressivi.

1.1.1 Quadri clinici e sintomi dei principali disturbi depressivi

La depressione è un disturbo eterogeneo e multidimensionale, caratterizzato da sintomi affettivi, cognitivi, comportamentali e somatici (schematicamente riportati nella tabella 1.2).

Sintomi affettivi. Il nucleo centrale del disturbo è rappresentato da una grave e persistente alterazione dell'umore che si manifesta con i sintomi di **profonda tristezza e anedonia**. L'umore depresso va accuratamente distinto da stati di tristezza non patologica, come le reazioni di demoralizzazione e lutto (APA, 2013). Tali sentimenti, per quanto pervasivi, non compromettono il funzionamento dell'individuo e sono transitori; tendono infatti a diminuire in maniera inversamente proporzionale al tempo che intercorre dall'evento scatenante. L'anedonia, ovvero, la perdita di piacere per tutte le attività, anche quelle che precedentemente erano gradite, risulta essere uno dei sintomi chiave del disturbo, pertanto, è quasi sempre presente (Leveni & Piacentini, 2018). Altri sintomi affettivi che si possono riscontrare nei disturbi depressivi sono: una forte recriminazione verso se stessi, senso di colpa e di inutilità, inadeguatezza e scarsa autostima. Le persone che accusano sintomi depressivi si sentono prive di valore e fortemente colpevoli (Carlson, 2014).

Sintomi cognitivi. Il contenuto dei pensieri di un paziente con depressione è spesso caratterizzato da una visione negativa di sé, del mondo e del futuro, che insieme, costituiscono quella che Beck (1967) definisce la "triade negativa". Tra i sintomi cognitivi associati ad uno stato depressivo si riscontrano anche deficit di concentrazione e memoria. Gli individui con depressione possono riportare difficoltà mnestiche o apparire facilmente distraibili (APA, 2013). Nello specifico, si evidenzia una maggiore elaborazione e rievocazione di informazioni spiacevoli: pazienti con depressione ricordano preferibilmente episodi spiacevoli rispetto a quelli piacevoli (Baddeley, Eysenck & Anderson, 2009). Inoltre, individui che soffrono di depressione tendono ad avere uno stile di pensiero disfunzionale e maladattivo, che si focalizza principalmente sugli stati emotivi interni e sulle loro conseguenze negative (Beck, 1967).

Sintomi comportamentali e somatici. Conseguentemente all'anedonia che caratterizza il paziente con sintomi depressivi, i principali sintomi comportamentali della depressione sono: la diminuzione delle attività quotidiane e il ritiro sociale (APA, 2013). Altri sintomi comportamentali sono l'abulia, l'apatia, la perdita di iniziativa, il rallentamento o

l'agitazione psicomotoria e la non curanza del proprio aspetto fisico, della propria igiene ed in generale del proprio benessere. Spesso si presentano anche alterazioni nel sonno e nell'alimentazione. La presenza di insonnia o ipersonnia può essere considerata uno dei primi segnali di un disturbo depressivo (Franzen & Buysse, 2008). Nelle persone che accusano sintomi depressivi spesso si riscontrano notevoli difficoltà di addormentamento e risvegli precoci, dopo i quali non è facile riaddormentarsi (Carlson, 2014). Il pianto può essere molto frequente (Carlson, 2014). Ulteriori manifestazioni somatiche nella depressione sono: stanchezza cronica, mancanza di energia, dolori e algie varie, tra cui cefalee e problemi gastrointestinali (APA, 2013), costipazione, riduzione della secrezione salivare (Carlson, 2014).

Tabella 1.2 Principali sintomi dei disturbi depressivi, suddivisi per tipologia.

Principali sintomi dei disturbi depressivi	
<i>Affettivi</i>	Tristezza, anedonia, senso di colpa e scarsa autostima
<i>Cognitivi</i>	Pensieri a contenuto prevalentemente negativo (anche di morte e di suicidio), difficoltà di concentrazione e memoria
<i>Comportamentali</i>	Rallentamento o agitazione psicomotoria, ritiro sociale, modificazioni nell'alimentazione, nel sonno e nella sfera sessuale
<i>Somatici</i>	Stanchezza cronica, algie, costipazione

1.1.2 Epidemiologia della depressione

I disturbi depressivi rappresentano una condizione psichiatrica a volte distruttiva e fatale, che affligge almeno un quinto della popolazione mondiale (Kessler et al., 2014). In base al rapporto dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) risalente al 2007, la depressione era la quarta causa di disabilità a livello mondiale; oggi è la principale causa di disabilità e riguarda più di 300 milioni di persone in tutto il mondo, la maggior parte delle quali sono donne, giovani adulti ed anziani (OMS, 2017). In Europa la prevalenza *lifetime* del DDM è del 12-13%, mentre quella del DDP oscilla tra 1.5% -5% (Kessler et al., 2014). Indicativamente, la fascia di età in cui è più probabile si presenti l'esordio di un disturbo depressivo si colloca tra i 10 e i 25 anni (adolescenza e prima età adulta) (Kessler et al., 2014). Dopo i 60 anni la depressione è meno frequente, ma nell'anziano le conseguenze possono essere più gravi (Kessler et al., 2014). Screening sulla popolazione generale hanno mostrato che più del 20% degli adulti e più del 50% tra bambini e adolescenti riporta di aver esperito sintomi depressivi in un periodo compreso tra una settimana e sei mesi (Kessler et al., 2014). Le analisi epidemiologiche hanno riscontrato una significativa differenza di genere nella distribuzione dei disturbi depressivi (Marcus et al., 2005), evidenziata in figura 1.1.

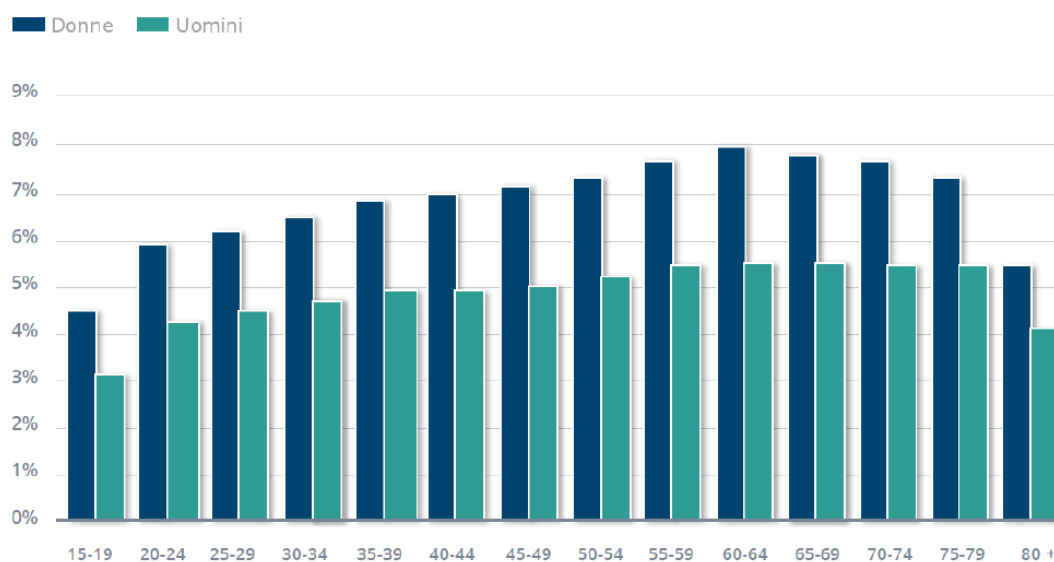


Figura 1.1 Prevalenza globale dei disturbi depressivi suddivisi per età e sesso biologico (fonte: *Global Burden of Disease Study, 2015; Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates, Geneva, World Health Organization, 2017.*)

In particolare, il DDM e il DDP sono circa due volte più frequenti tra le donne che tra gli uomini (Seedat et al., 2009). Generalmente, le donne, rispetto agli uomini, manifestano più precocemente l'esordio del primo episodio depressivo. Inoltre, le donne presentano più frequentemente disturbi d'ansia, disturbi somatici e bulimia, in comorbidità con la depressione, mentre negli uomini è più comune la comorbidità con il disturbo da uso di alcol e, più in generale, con quello da uso di sostanze (Marcus et al., 2005). I disturbi depressivi sono più frequenti tra le persone disoccupate e le donne che hanno appena partorito (Kessler et al., 2014). I meccanismi biologici alla base delle differenze di genere nella depressione sono molto complessi e integrano il ruolo degli ormoni sessuali, la funzionalità dei sistemi neurotrasmettitoriali e i meccanismi endocrini, nonché il contributo di fattori di interazione gene-ambiente (Hammen, 2018).

Un fattore epidemiologico altresì importante è lo status socioeconomico, infatti, i disturbi depressivi sono tre volte più diffusi nelle classi disagiate rispetto a quelle abbienti (Kessler et al. 2014). La depressione è responsabile del 70% delle ospedalizzazioni psichiatriche e di circa il 40% dei suicidi (Julien, Advokat & Comaty, 2011). È stato stimato che solamente il 21% delle persone con depressione viene accuratamente trattato (Kessler et al., 2014) con costi significativi per l'individuo e la società (OMS, 2007, 2017). Il costo della depressione è notevole anche da un punto di vista lavorativo, per la perdita di produttività, per le assenze dal lavoro e per il ridotto rendimento (OMS, 2007, 2017). L'avanzamento della ricerca scientifica sulla depressione appare quindi fondamentale non solo da un punto di vista clinico, ma anche sociale ed economico.

1.1.3 Principali fattori di rischio per la depressione

In questo paragrafo, verranno trattati alcuni tra i principali fattori di rischio della depressione a partire dalle più recenti teorie cognitive (Beck & Bredeimer, 2016) e ripercorrendo gli aspetti di personalità e sociodemografici che contribuiscono ad aumentare il rischio di sviluppare un disturbo depressivo. Il fattore di rischio di maggiore interesse nell'ambito di questa ricerca è la familiarità per la depressione, la quale verrà dettagliatamente trattata nel paragrafo successivo.

Fattori cognitivi ed eventi stressanti. Mentre la maggior parte degli individui reagisce alle avversità senza sperimentare sintomi depressivi, altri sono inclini a concentrarsi preferenzialmente sugli aspetti negativi di un evento stressante, specialmente sui temi della perdita o del fallimento. Beck e Bredeimer (2016) hanno osservato che elaborare le informazioni in modo negativo contribuisce alla formazione di credenze negative sul sé, sul mondo e sul futuro. A partire da questa considerazione, gli autori hanno ideato il modello cognitivo integrato di predisposizione alla depressione, schematicamente descritto in figura 1.2.

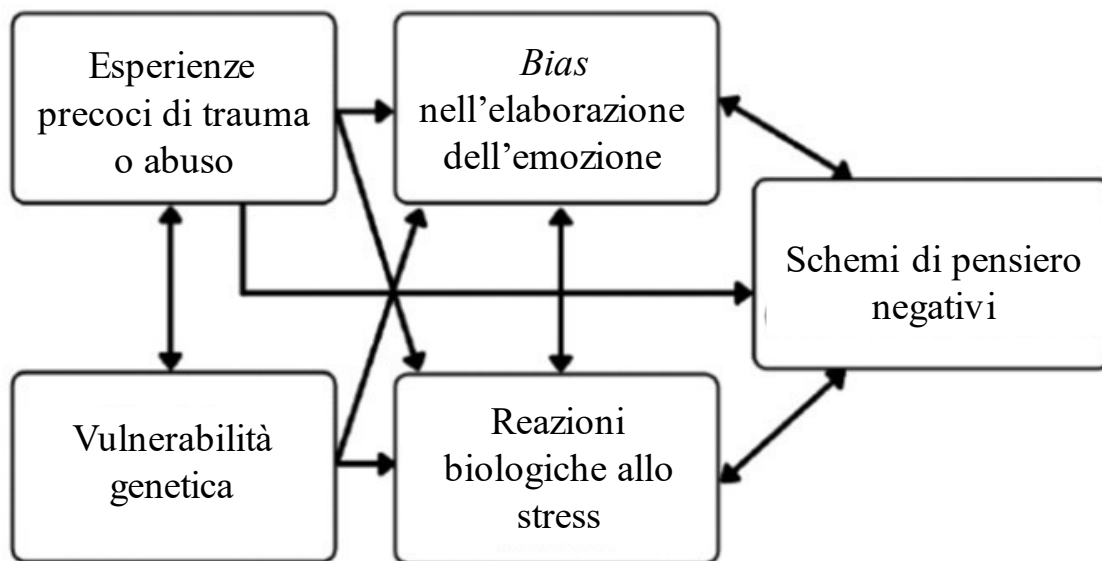


Figura 1.2 Modello cognitivo integrato di predisposizione alla depressione (adattato da Beck & Bredeimer, 2016). La vulnerabilità genetica e le esperienze precoci di abuso e/o trauma contribuiscono allo sviluppo di bias di elaborazione delle informazioni e a una maggiore reattività biologica e psicofisiologica allo stress. Se mantenuti nel tempo, questi fattori possono portare allo sviluppo di schemi di pensiero negativi e in particolare alla cosiddetta "triade cognitiva negativa" (l'insieme delle credenze negative su di sé, il

mondo e il futuro). Reciprocamente, la formazione e l'attivazione di queste credenze esercitano un ruolo esacerbante rispetto ai bias cognitivi e alla reattività allo stress. Si ritiene che anche le prime esperienze/traumi svolgano un ruolo diretto nella formazione di schemi di pensiero negativi.

La tendenza di elaborazione negativa delle informazioni è probabilmente mediata da alterazioni delle connessioni cerebrali coinvolte nella regolazione emozionale (Beck & Bredeimer, 2016). La maggior parte dei sintomi depressivi deriverebbe da interpretazioni contestuali negative e dalle conseguenti reazioni fisiologiche, in particolare, a livello di sistema nervoso autonomo, sistema endocrino e sistema immunitario. È stato più volte riscontrato che individui con sintomi depressivi focalizzano la loro attenzione maggiormente sulle informazioni negative piuttosto che su quelle positive e tendono a ricordarle più facilmente; gli individui con sintomi depressivi, inoltre, sono più sensibili a *feedback* negativi (Beck & Bredeimer, 2016). Sempre maggiori riscontri sottolineano che i *bias* nell'elaborazione delle informazioni non sono semplicemente prodotti dello stato depressivo, ma costituiscono essi stessi un fattore di vulnerabilità per la depressione; il riscontro biologico alla base di queste affermazioni consiste in un controllo esecutivo compromesso con disfunzioni a carico della corteccia prefrontale. In altre parole, i *bias* cognitivi possono contribuire all'elaborazione negativa delle informazioni e, a loro volta, plasmare le opinioni e le aspettative dell'individuo nel tempo, andando a mediare l'interazione tra i fattori di rischio genetici ed ambientali (Beck e Bredeimer, 2016).

L'interazione tra fattori di rischio genetici ed ambientali costituisce uno dei meccanismi eziopatologici più studiati nell'ambito della psicopatologia e, in particolare, della depressione. Le esperienze di vita influenzano l'espressione genetica, mentre i geni, a loro volta, mediano l'espressione comportamentale e la sensibilità di ogni individuo rispetto agli eventi ambientali. La disciplina che studia le interazioni tra l'ambiente e l'espressione genica prende il nome di epigenetica (dal greco επί “al di sopra di” γεννητικός “ciò che è relativo all'ereditarietà familiare”) (Bottaccioli, 2014). Secondo lo studio dell'epigenetica, ciò che controlla l'espressione genica sono dei marker che si posizionano in un gene, inattivandolo. Il funzionamento dei marker può essere direttamente influenzato dall'ambiente (Bottaccioli, 2014).

Le esperienze traumatiche possono sensibilizzare gli individui a successive perdite interpersonali e in questo modo aumentare il rischio di depressione. In particolare, gli

abusi o le avversità, che si verificano durante l'infanzia (come anche la perdita di uno o di entrambi i genitori), costituiscono un importante fattore di rischio per la depressione (Beck & Bredeimer, 2016), arrivando a duplicare il rischio generale di incorrere in un disturbo depressivo (Mullins et al., 2016). Esistono evidenze sul fatto che questo tipo di esperienze traumatiche possa avere ripercussioni sullo sviluppo neurale tipico. In particolare, eventi avversi vissuti durante la prima infanzia sono relati alla riduzione del volume dell'ippocampo (Rao et al., 2010), una struttura cerebrale che svolge un ruolo fondamentale nell'apprendimento e nella formazione della memoria ed è implicata nella eziopatogenesi della depressione. Inoltre, elevati livelli di espressività emotiva negativa e comportamenti aggressivi da parte di uno o di entrambi i genitori predicono in modo prospettico l'esordio di sintomi depressivi nell'adolescente (Beck & Bredeimer, 2016). Gli studi prospettici hanno evidenziato che eventi di vita profondamente stressanti spesso precedono un episodio depressivo e possono innescare i successivi. Le avversità vissute durante l'infanzia fanno aumentare il rischio che nell'adolescenza o nell'età adulta si sviluppino episodi di depressione e che i sintomi depressivi si cronicizzino (Klein Shankman, Lewinsohn, & Seeley, 2009). A quanto emerge da tali studi, una percentuale di soggetti compresa tra il 42% e il 67% riferisce di aver vissuto un evento fortemente stressante (non causato da sintomi della depressione) nell'anno che ha preceduto l'esordio del disturbo depressivo (Brown & Harris, 1989). Peculiari tipologie di eventi, quali la perdita di una persona cara o la rottura con un partner sembrano triplicare il rischio di un episodio depressivo nell'arco di qualche mese. La perdita interpersonale è a tutti gli effetti una delle molte vie che portano al DDM (Kendler, Hettema, Butera, Gardner & Prescott, 2003). Alcune persone sono più vulnerabili di altre allo stress e la reattività biologica allo stress sembra svolgere un ruolo critico nella vulnerabilità genetica e cognitiva alla depressione (Beck & Bredeimer, 2016).

Relazioni interpersonali e fattori sociodemografici. Spesso le persone che soffrono di depressione riportano consistenti difficoltà nei rapporti interpersonali, le quali, costituiscono sia solidi predittori che conseguenze della depressione; inoltre, molte altre forme di vulnerabilità per la depressione, come ad esempio i *bias* cognitivi e la disregolazione emotiva, vengono espressi proprio in contesti interpersonali (Hammen, 2018). Tipicamente, bambini depressi o ad alto rischio di depressione presentano uno stile di comportamento conflittuale nelle relazioni con i familiari e con i pari. In generale, però,

le ricerche supportano effetti bidirezionali tra difficoltà interpersonali e depressione. Esperienze di attaccamento insicuro, comunemente associate alla presenza di un genitore con depressione, tendono a promuovere un sentimento di sfiducia e insoddisfazione nell'ambito relazionale con conseguente messa in atto di comportamenti pretenziosi: un'eccessiva ricerca di rassicurazione e una maggiore sensibilità al rifiuto sono comportamenti relazionali associati, in maniera bidirezionale, ai disturbi depressivi. Difficoltà relazionali a livello genitoriale possono presagire nella prole disturbi internalizzanti, promuovendo bassa autostima e altri stili cognitivi depressivi; inoltre possono contribuire agli aspetti recidivi e cronicizzanti della depressione (Hammen, 2018).

È stato dimostrato che alcune variabili personali precedono l'esordio di episodi depressivi (APA, 2013): il nevroticismo sembrerebbe essere predittivo dello sviluppo di sintomi depressivi ed il pensiero ruminativo, una forma di coping passivo e disfunzionale, più comune nelle donne, rispetto agli uomini, incrementa il rischio di depressione.

Infine, quando un individuo esperisce un primo episodio depressivo, il personale fattore di rischio di sviluppare un disturbo depressivo successivo sarà aggravato dall'età precoce dell'esordio, dall'eventuale ricorrenza degli episodi e dalla severità dei sintomi, indicata dal numero di criteri diagnostici soddisfatti al momento della diagnosi (Klein et al., 2009).

1.1.4 Familiarità per la depressione

La familiarità per la depressione è il fattore di vulnerabilità per lo sviluppo di un disturbo depressivo di maggiore interesse nell'ambito di questa ricerca. Per i parenti di primo grado di una persona con DDM il rischio di sviluppare un disturbo depressivo è di due o tre volte maggiore rispetto ai soggetti di controllo (APA, 2013); questo è particolarmente vero per la progenie di individui con depressione rispetto a quella di individui sani. Inoltre, nelle persone con almeno uno dei genitori affetto da disturbo depressivo cronico, con esordio precoce, il disturbo esordisce precocemente con sintomi più gravi (Hammen, 2018). Tuttavia, questi risultati non implicano necessariamente che le persone che hanno avuto un genitore depresso svilupperanno un disturbo depressivo, perché ciò che si eredita dai propri genitori, non è il disturbo in sé, ma la predisposizione per la depressione (Hammen, 2014, 2018). La depressione è un disturbo complesso, con eziopatogenesi multifattoriale, la sua insorgenza, quindi, non è influenzata esclusivamente da fattori genetici. Si riscontra un certo grado di ereditarietà per i sintomi depressivi (37% per il DDM, [Sullivan, Neale & Kendler, 2000]); studi su gemelli hanno evidenziato che il 40-50% della vulnerabilità per la depressione nella popolazione dipende da fattori genetici (Sullivan et al., 2000) e che la percentuale di concordanza in gemelli monozigoti è del 69%, indipendentemente dal fatto che siano stati allevati insieme (Carlson, 2014), ma la vulnerabilità per la depressione non viene trasmessa attraverso l'espressione di un singolo gene dominante o recessivo (Levinson, 2009). Gran parte dell'influenza dei fattori genetici sul rischio depressivo sembrerebbe dipendere piuttosto da specifiche **interazioni gene-ambiente**. Tali interazioni sono state comunemente studiate attraverso la ricerca di singoli loci in geni candidati (Mullins et al., 2016) ed in particolare su polimorfismi¹ di geni coinvolti nella trasmissione monoaminergica, che influenzano la sintesi, la degradazione e la neurotrasmissione delle monoammine (Levinson, 2009). Uno studio emblematico in questo ambito di ricerca è quello riguardante il polimorfismo del gene che codifica per il trasportatore della serotonina (5-HTTLPR) e la sua interazione con eventi di vita stressanti (Levinson, 2009). L'obiettivo dello studio longitudinale svolto da Caspi e colleghi (2003) era quello di analizzare se una specifica variazione del gene 5-HTTLPR avesse

¹ Definizione di "polimorfismo" in genetica (tratta da Enciclopedia Medica Italiana, 1998, vol.2): un determinato locus genetico è definito polimorfico se esso è presente nella popolazione in due o più forme (alleli) caratterizzate da una frequenza individuale non inferiore all'1%.

un ruolo moderatore sulla relazione tra eventi di vita stressanti e lo sviluppo di un disturbo depressivo. I risultati hanno evidenziato come l'esposizione a eventi stressanti, interagendo con il gene trasportatore della serotonina, costituisca un fattore predittivo dei sintomi depressivi (Caspi et al., 2003). In altre parole, dopo l'esposizione a eventi stressanti, in particolare dopo aver subito traumi infantili, la presenza del gene 5-HTTLPR con due alleli brevi, o un allele lungo e uno breve, aumenta la probabilità di sviluppare un disturbo depressivo, rispetto alla presenza del gene 5-HTTLPR con due alleli lunghi. Altri studi hanno appurato che, più che il polimorfismo del gene, è l'interazione polimorfismo-traumi infantili a conferire il rischio di sviluppare un disturbo depressivo in età adulta (Levinson, 2009).

Considerate le differenze di genere nella diffusione dei disturbi depressivi, la letteratura si è concentrata soprattutto sulla trasmissione intergenerazionale di madre in figlio, senza però escludere che lo stesso tipo di caratteristiche di familiarità possano essere trasmesse anche dal padre. Le ricerche riguardanti la familiarità per la depressione necessitano di studi longitudinali, che possono durare anche molti anni. È stato ampiamente dimostrato che figli di madri con depressione ereditano, non solo la predisposizione genetica per la depressione, ma anche altri fattori di rischio tipicamente relati ai disturbi depressivi: esposizione a condizioni di stress durante lo sviluppo, conflitti coniugali ed instabilità, genitorialità disadattiva (Hammen, 2018). Inoltre, un genitore depresso può modellare lo stile cognitivo della progenie con convinzioni e cognizioni che esprimono visioni negative di sé, del mondo e del futuro, nonché favorire l'apprendimento di strategie di *coping* disfunzionali (Hammen, 2018). Studi longitudinali, prevalentemente condotti in paesi ad alto reddito, hanno riscontrato livelli più alti di disregolazione emotiva in figli di donne che hanno avuto depressione prenatale e post-natale, soprattutto se caratterizzata da sintomi cronicizzanti (Stein et al., 2014). La depressione perinatale è altamente correlata alla depressione cronica nella madre e sembrerebbe avere delle ripercussioni sullo sviluppo di uno stile di attaccamento insicuro nella progenie; pertanto, si è ipotizzato che la genitorialità disfunzionale possa essere uno dei meccanismi chiave nella trasmissione intergenerazionale della depressione (Hammen, 2018). Secondo il modello di Goodman e Gotlib (1999, 2007) i meccanismi che interagiscono e mediano la relazione tra depressione materna e vulnerabilità per la depressione sono quattro: 1) l'ereditarietà

genetica, 2) innate disfunzioni nei sistemi neuromodulatori dell'individuo, 3) l'esposizione all'umore, alle cognizioni e ai comportamenti del genitore con sintomi depressivi e 4) un contesto ambientale stressante (Goodman, 2020). È evidente che il rischio intergenerazionale dei disturbi depressivi emerge, quindi, dall'integrazione di molteplici variabili: genetiche, ambientali e psicosociali.

1.2 Eziopatogenesi della depressione

L'eziopatogenesi dei sintomi depressivi è da ricercare in un concorrere di molteplici fattori che porterebbero all'insorgere della patologia interagendo tra loro. Tali fattori sono stati indagati e sistematizzati attraverso differenti teorie e modelli.

1.2.1 Modelli neurobiologici e neurochimici

Negli ultimi anni la ricerca sulla malattia mentale ha avuto degli enormi sviluppi, grazie ad un ampliamento della gamma degli strumenti di ricerca e della loro applicazione nelle neuroscienze cognitive. In questo elaborato, sono state raccolte e sintetizzate le informazioni più recenti sui principali modelli neurochimici e neurobiologici, che tentano di spiegare l'eziopatogenesi dei disturbi depressivi.

L'ipotesi monoaminergica e il ruolo delle principali monoammine. L'ipotesi monoaminergica, formulata tra gli anni '50 e '60 del secolo scorso, propone l'esistenza di una disfunzione nella neurotrasmissione monoaminergica come causa dei disturbi depressivi (Hirschfeld, 2000). La maggior parte delle evidenze derivano dall'osservazione di pazienti che assumevano la reserpina, un farmaco antipertensivo che interferisce con l'immagazzinamento vescicolare di serotonina e noradrenalina a livello presinaptico, comportando gravi sintomi depressivi in circa il 20% dei pazienti (Hirschfeld, 2000).

I tre principali neurotrasmettitori implicati nell'ipotesi monoaminergica sono: la noradrenalina (NA), la serotonina (5-HT) e la dopamina (DA). Ad oggi, si riconoscono tre meccanismi principali alla base della disregolazione di tali neurotrasmettitori nel sistema nervoso: eccessiva ricaptazione, deplezione e alterazione del trasporto del neurotrasmettitore. Nonostante vi sia un ampio *corpus* di studi in letteratura a favore di questa ipotesi, una relazione diretta tra umore e neuromodulatori è troppo semplicistica, perché non tiene conto della natura multifattoriale dell'eziologia dei sintomi depressivi e della depressione.

La disfunzione del sistema noradrenergico ha un ruolo primario nell'eziologia della depressione (Thase, Hahn & Berton, 2014). Il principale centro di produzione di NA è il *locus coeruleus*. I neuroni noradrenergici del *locus coeruleus* proiettano i loro assoni per arrivare ad innervare vaste aree del sistema nervoso centrale (SNC), tra cui: talamo, ipotalamo, sistema limbico, gangli della base e corteccia cerebrale (figura 1.3). La diffusione di tali proiezioni riflette il ruolo attivante della NA sul cervello, in particolare,

a fronte di eventi stimolanti provenienti dall'ambiente circostante; la percezione di stimoli nuovi o minacciosi viene trasmessa dalla corteccia cerebrale al LC tramite il talamo e l'ipotalamo (Kandel, Schwartz & Jessel, 1991). Questi input possono provocare un aumento quasi immediato dell'attività noradrenergica.

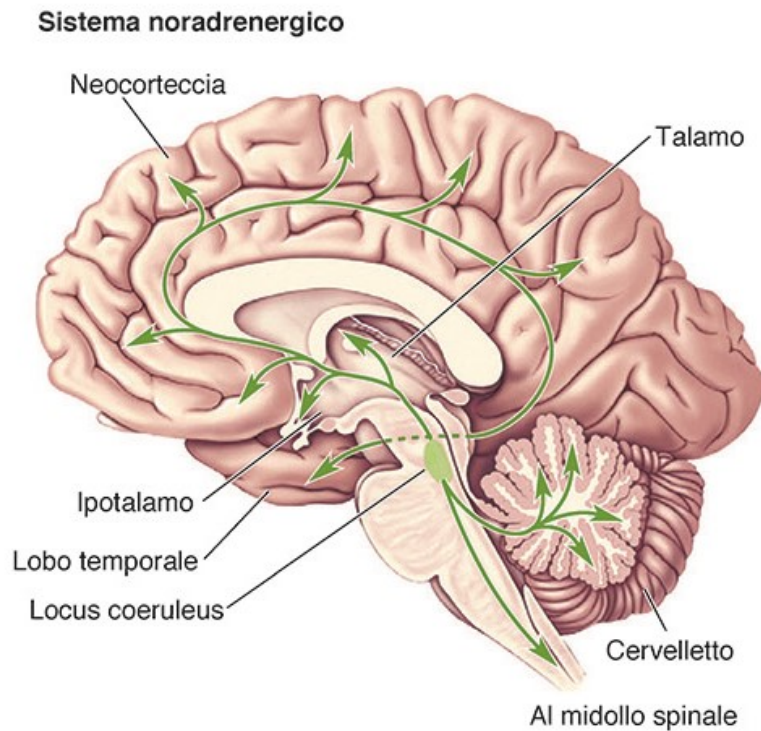


Figura 1.3 Rappresentazione delle principali proiezioni del sistema noradrenergico (tratto da Bear, Connors & Paradiso, 2016).

Nell'esperienza di stress la trasmissione noradrenergica detiene un ruolo fondamentale perché sottende una serie di reazioni a livello centrale e periferico (Thase et al., 2014). A livello centrale le proiezioni noradrenergiche sono implicate nella sensibilizzazione comportamentale allo stress e nell'attenzione. A livello periferico, la risposta allo stress è trasmessa al LC a partire dalle ghiandole surrenali, le quali a loro volta rilasciano NA nel circolo sanguigno. Se l'evento stressante è prolungato e sostenuto nel tempo le riserve intracellulari di NA possono esaurirsi, portando ad una disregolazione del sistema noradrenergico. Tale disregolazione sembra concorrere, insieme ad altri fattori, allo sviluppo di sintomi depressivi, in particolare quelli che coinvolgono l'organismo a livello di attivazione ed energia (Thase et al., 2014; Julien et al., 2011).

La maggior parte della serotonina (5-HT) nel cervello viene sintetizzata in gruppi di corpi cellulari noti come nuclei del rafe (dal greco $\rho\acute{\alpha}\phi\epsilon$ – rafe “catena”). I neuroni serotoninergici, come i noradrenergici, proiettano i loro assoni verso svariate aree del SNC tra cui corteccia cerebrale, ipotalamo, talamo, gangli della base, setto e ippocampo (figura 1.4) (Kandel et al., 1991). Le vie serotoninergiche condividono gran parte delle vie noradrenergiche e generalmente hanno effetti tonici e inibitori per controbilanciare l'attività dei neuromodulatori.

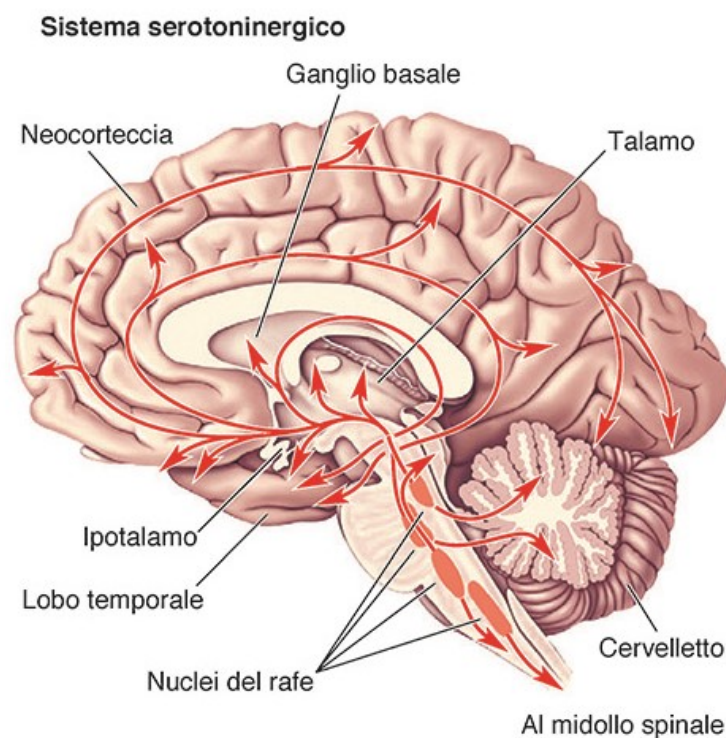


Figura 1.4 Rappresentazione delle principali proiezioni del sistema serotoninergico (tratto da Bear, Connors & Paradiso, 2016).

È ampiamente dimostrato che la 5-HT è un importante facilitatore dell'appetito ed è coinvolta nella regolazione dei ritmi circadiani (ritmo sonno-veglia, temperatura corporea, funzione dell'asse HPA) attraverso la connessione tra nuclei del rafe, nucleo soprachiasmatico e ipotalamo; inoltre svolge una funzione regolatrice a livello affettivo e sembrerebbe sottendere funzioni cognitive e mnestiche (Thase et al., 2014). Si è analizzato il ruolo della 5-HT nella depressione attraverso studi di deplezione del triptofano, precursore della 5-HT, per abbassarne i livelli plasmatici. A fronte di diminuiti livelli di 5-HT, rispetto ai controlli, individui con storia personale o familiare di

depressione sperimentano sintomi depressivi temporanei (Dean & Keshavan, 2017). Sembra quindi che i soggetti maggiormente vulnerabili alla depressione presentino recettori per la 5-HT iposensibili, per questo, un abbassamento del neurotrasmettitore provoca una risposta più intensa (Dean & Keshavan., 2017). Il tono serotoninergico centrale è in parte controllato a livello genetico, con ereditabilità almeno in parte determinata da un polimorfismo nella regione del promotore del gene che codifica per il trasportatore della 5-HT. Studi sull'associazione di questi polimorfismi con la vulnerabilità per la depressione hanno prodotto prove coerenti di interazione gene-ambiente (Levinson, 2009).

Più recentemente è stata sostenuta l'ipotesi secondo cui la dopamina detiene un ruolo fondamentale nell'eziologia della depressione. La dopamina regola diverse funzioni tra cui la motivazione e la possibilità di provare piacere (Thase et al., 2014). I centri di produzione di questo neurotrasmettitore sono l'area tegmentale ventrale, la substantia nigra e l'ipotalamo (figura 1.5).

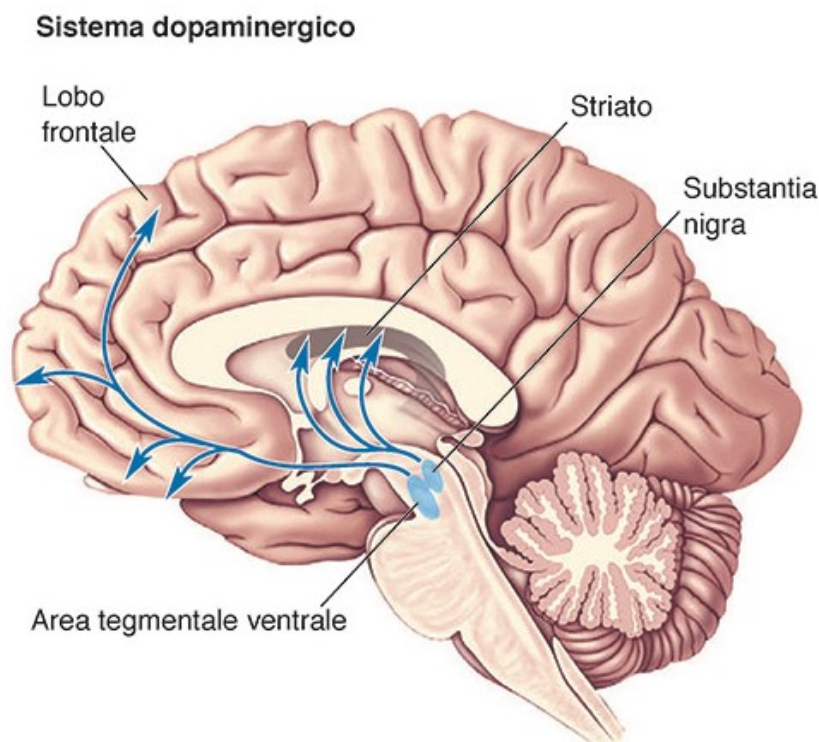


Figura 1.5 Rappresentazione delle principali proiezioni del sistema dopaminergico (tratto da Bear, Connors & Paradiso, 2016).

A partire dai centri di produzione gli assoni proiettano verso alcune aree del SNC andando a costituire quattro vie dopaminergiche. Tra queste, In particolare, dall' area tegmentale ventrale (Ventral Tegmental Area – VTA) si aprono due vie: la via mesolimbica e la via mesocorticale che proiettano rispettivamente al sistema limbico ed alla corteccia prefrontale. La via mesolimbica è implicata nei processi di espressione emotiva e comportamento finalizzato; questa via dopaminergica ha particolarmente a che fare con le differenze individuali in termini di impotenza appresa e sconfitta sociale e per questo ampiamente studiata negli ambiti di ricerca sulla depressione. La via mesocorticale è invece coinvolta nella motivazione e nelle funzioni esecutive. È stato riscontrato che una diminuzione dell'attività dopaminergica, causata da stress cronico, ha rilevanti implicazioni nei sintomi depressivi che comprendono il movimento, la piacevolezza e la cognizione (Nestler & Carlezon, 2006). Sia in pazienti depressi che in individui sani con familiarità per la depressione si riscontra una minore appetibilità della ricompensa, biologicamente relata ad iporeattività dello striato dorsale (tra via mesolimbica e via mesocorticale); questo potrebbe rappresentare un fattore di rischio per lo sviluppo di un disturbo depressivo (Gotlib et al., 2010).

Disfunzioni osservate nelle aree cerebrali coinvolte nei disturbi depressivi. È stato dimostrato che diverse regioni del cervello, connesse tra loro, presentano anomalie strutturali e funzionali negli individui con disturbi depressivi. Queste aree cerebrali sono: la corteccia prefrontale, la corteccia cingolata anteriore, l'ippocampo e l'amigdala; insieme vanno a costituire il circuito delle emozioni (Davidson, Pizzagalli, Nitschke & Putnam, 2002; figura 1.6).

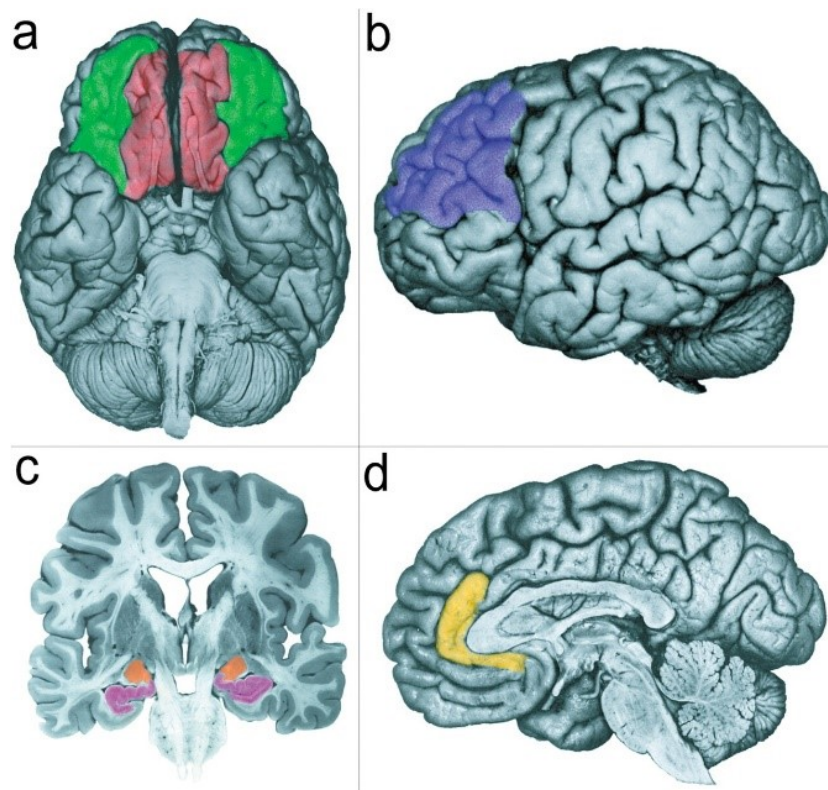


Figura 1.6 Aree cerebrali implicate nei disturbi dell'umore. (a) corteccia prefrontale orbitale (verde), corteccia prefrontale ventromediale (in rosso), (b) corteccia prefrontale dorsolaterale (blu), (c) ippocampo (in viola), amigdala (in arancione), (d) giro del cingolo anteriore (in giallo) (tratto da Davidson et al., 2002).

La **corteccia prefrontale** (*Prefrontal Cortex*, PFC) (figura 1.7 a) svolge un ruolo fondamentale nella regolazione affettivo-motivazionale e nelle funzioni esecutive (Davidson et al., 2002), più frequentemente di qualsiasi altra regione del cervello. In letteratura, sono presenti consistenti contributi circa le asimmetrie nella funzionalità della PFC associate a stati motivazionali che promuovono comportamenti motivati di approccio o di difesa. In particolare, l'attivazione della PFC destra è associata a

comportamenti di difesa o evitamento, mentre l'attivazione della PFC sinistra sottende comportamenti di approccio. L'ipoattivazione sinistra della PFC è associata a sintomi depressivi.²

Le aree della PFC maggiormente implicate nella depressione sono la ventromediale e la dorsolaterale. La zona ventromediale della PFC è coinvolta nei processi decisionali, a base emozionale, in situazioni ambigue; nei disturbi depressivi questa area risulta iperattiva e associata ad anedonia e umore negativo. L'attività dell'area dorsolaterale della PFC sottende i processi esecutivi e le strategie cognitive di regolazione delle emozioni. Nei disturbi depressivi quest'area è ipoattiva. In fase di remissione dei sintomi si assiste ad una normalizzazione della funzionalità di queste aree (Davidson, Pizzagalli & Nitschke, 2009). È interessante notare che le medesime osservazioni riguardanti la parte dorsolaterale della PFC sono state riscontrati in individui sani con familiarità per la depressione (Gotlib & Colich 2014). Anche la corteccia orbitofrontale sembrerebbe essere associata con l'insorgenza di sintomi depressivi, quali anedonia e abulia. Questa area è normalmente coinvolta nei meccanismi di rinforzo e punizione (Davidson et al., 2002).

I risultati delle rassegne scientifiche hanno portato ad individuare nella **corteccia cingolata anteriore** (*Anterior Cingulate Cortex, ACC*) (figura 1.7 b) la struttura di integrazione tra i processi attentivi e quelli emotivi, fondamentali per l'autoregolazione e l'adattabilità (Thayer & Lane, 2000). Per un'adeguata comprensione del ruolo della ACC nella psicopatologia, negli stati affettivi e nell'elaborazione emotiva è bene tenere in considerazione l'eterogeneità funzionale di quest'area che viene idealmente suddivisa in due componenti: affettiva (area rostrale e ventale) e cognitiva (area dorsale) (Davidson et al., 2002, 2009).

La componente affettiva della ACC, connessa alle aree limbiche e paralimbiche, risulta coinvolta nella regolazione viscerale e nelle risposte autonome, nell'espressione delle emozioni e nel comportamento sociale (Davidson et al., 2002, 2009). Fa parte della componente affettiva della ACC anche l'area 25 di Brodmann, una piccola regione ricca di trasportatori per la serotonina, che risulta eccessivamente attivata in presenza di sintomi

² Una delle misure per verificare la lateralizzazione dell'attività prefrontale è l'elettroencefalogramma (EEG). L'asimmetria dell'attivazione frontale viene indicata dalla misura inversa dell'attività alfa: maggiore attività alfa corrisponde ad una minore attivazione. Si usa come indicatore l'attività alfa perché è più stabile, meno fluttuante dell'attività beta (Davidson et al., 1998; Harmon-Jones, Allen, 1997).

depressivi. L'attività anomala dell'area 25 interrompe il corretto funzionamento della rete di connessioni implicate nelle funzioni mentali e biologiche compromesse nei disturbi depressivi, quali l'appetito, il sonno, l'energia, la memoria, l'attenzione (Insel, 2010).

La componente cognitiva della ACC è invece coinvolta nei processi di elaborazione delle informazioni e nel controllo *top-down* del sistema limbico, a sua volta coinvolto nell'elaborazione emozionale. La suddivisione ventrale dell'ACC svolge un ruolo fondamentale in contesti di conflittualità tra lo stato funzionale dell'organismo e gli *input* sensoriali esterni. Questo comporta rilevanti conseguenze emotive e motivazionali. Le evidenze suggeriscono che vi sia una maggiore attivazione dell'ACC a fronte di situazioni in cui la regolazione emotiva è molto faticosa e risulta difficile mettere in atto il comportamento desiderato (Davidson et al., 2002, 2009).

In soggetti con diagnosi di disturbo depressivo e in individui con familiarità della depressione, rispetto a soggetti di controllo, sono state riscontrate un'ipoattivazione nelle aree dorsali e rostrali della ACC ed un'iperattivazione della porzione ventrale della ACC (Gotlib & Colich, 2014). Sostanzialmente, l'ipoattivazione dorsale e l'iperattivazione ventrale della ACC sono coinvolte nella manifestazione di sintomi depressivi.

L'**amigdala** e le strutture con cui è interconnessa, in particolare la PFC, svolgono un ruolo fondamentale nella regolazione delle emozioni (Davidson et al., 2009). La presenza di disfunzioni nell'elaborazione di stimoli emozionali è stata ampiamente studiata in relazione ai disturbi depressivi e all'attività dell'amigdala. Per esempio, rispetto a individui sani, in individui con sintomi depressivi sottoposti a compiti di visione passiva di immagini a contenuto emotigeno è stata riscontrata una maggiore attività dell'amigdala (Sheline et al., 2001), in particolare, durante la visione di stimoli a valenza negativa, piuttosto che stimoli a valenza positiva o neutri (Hamilton & Gotlib, 2008). L'amigdala è stata associata all'orientamento dell'attenzione verso stimoli emotivamente salienti; svolge, infatti, la funzione di organizzarne un'elaborazione prioritaria delle informazioni, specialmente a fronte di stimoli nuovi o ambigui. Nella depressione maggiore sono state riportate anomalie strutturali e funzionali dell'amigdala; diversi studi hanno riportato un'associazione tra l'aumento del volume dell'amigdala e la depressione. Inoltre, l'iperattivazione dell'amigdala, nella depressione maggiore, sembrerebbe influenzare la valutazione e la risposta agli input sensoriali (Davidson et al., 2002). Alla base della disfunzionalità dell'amigdala, associata ai disturbi depressivi, vi è un

meccanismo ancora oggetto di ricerca, cui sembrerebbe essere sotteso il funzionamento del sistema noradrenergico; effettivamente la quantità di NA è spesso anormalmente elevata nei soggetti con depressione. L'iperattività dell'amigdala, se protratta nel tempo, può portare a disregolazione neurovegetativa e neuroendocrina tramite l'eccessiva stimolazione di strutture sottocorticali (come l'ipotalamo, il LC e la sostanza grigia periacquidottale; Dean & Keshavan, 2017). Inoltre, rappresenterebbe un possibile substrato biologico dei sintomi ansiosi, che spesso si presentano in comorbidità con quelli depressivi.

L'ippocampo è una struttura cerebrale coinvolta nei processi di memoria, in particolare nell'apprendimento episodico, dichiarativo, contestuale e spaziale. Svolge un ruolo chiave nell'acquisizione e nel consolidamento di risposte difensive verso determinati contesti, precedentemente associati ad eventi avversi (Davidson et al., 2002), anche attraverso la sua interazione con l'amigdala (Maren & Hobin, 2007). Tuttavia, l'attivazione dell'ippocampo non è strettamente legata alla valenza dello stimolo. L'ippocampo, infatti, aumenta la sua attività in risposta a stimoli con valenza sia negativa che positiva. Davidson, Jackson e Kalin (2000) hanno evidenziato come comune a varie forme di psicopatologia una mancata coerenza tra umore e contesto situazionale. I pazienti con disturbi depressivi sono deficitari nella regolazione contestuale delle emozioni. Studi con risonanza magnetica funzionale (fMRI) hanno dimostrato che alla base di questa manifestazione comportamentale potrebbe esserci un substrato biologico: l'atrofia dell'ippocampo (Davidson et al., 2009). Diversi studi sono giunti a risultati coerenti con l'ipotesi che individui depressi possano presentare una riduzione funzionale e volumetrica dell'ippocampo (Davidson et al., 2009); ciò che ancora non è stato chiarito è se l'atrofia ippocampale sia un sintomo prodromico o una conseguenza della psicopatologia. Alcuni fattori, tra cui l'età e la gravità dei sintomi, nonché la ricorrenza degli episodi depressivi e alcuni fattori ambientali sembrano essere dei mediatori dell'atrofia ippocampale riscontrata in individui con depressione (Davidson et al., 2009). È interessante osservare che riduzioni volumetriche e funzionali dell'ippocampo sono state osservate anche in individui sani con familiarità per la depressione (Gotlib & Colich, 2014). L'ippocampo è inoltre coinvolto nella regolazione dell'asse ipotalamo-ipofisurrene (*Hypothalamus Pituitary Adrenal Axis* – HPA).

L'asse HPA e l'ipotesi diatesi stress. In condizioni di salute, l'ippocampo e l'amigdala regolano, con un sistema a *feedback*, l'attività dell'asse HPA. L'amigdala, a fronte di un evento stressante, incrementa l'attività dell'asse stimolando il rilascio del cortisolo, mentre l'ippocampo svolge una funzione inibitoria, attraverso l'attivazione dei recettori per i glucocorticoidi da parte del cortisolo. Questo meccanismo normalmente porta ad un'inibizione retroattiva dell'asse (figura 1.7).

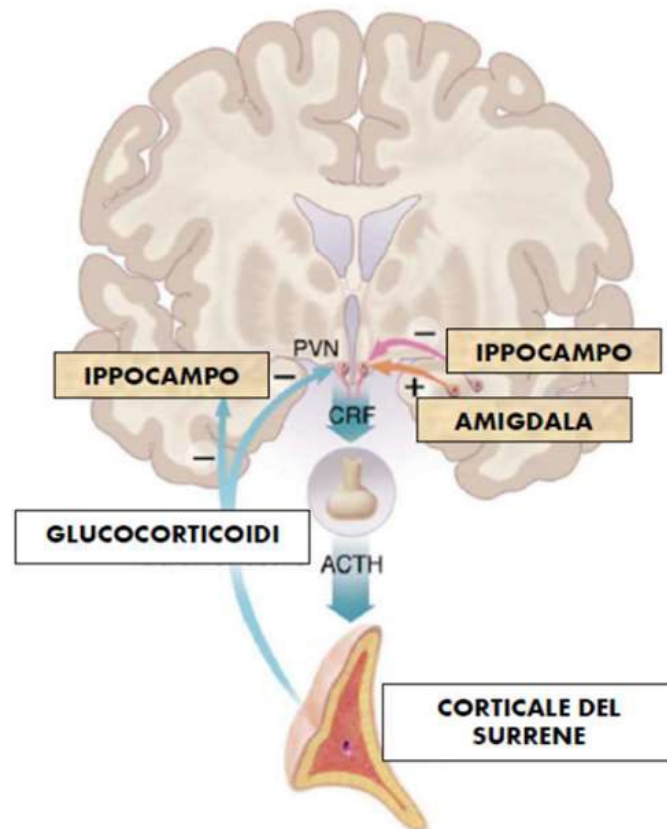


Figura 1.7 Rappresentazione dell'asse HPA (adattato da Nestler et al., 2002)

Tuttavia, nella depressione è stato riscontrato che, in condizioni di stress intenso e prolungato, la marcata riduzione volumetrica dell'ippocampo porti ad una condizione di ipercortisolemia, la quale andrebbe ad inibire il sistema a *feedback* negativo, causando un'iperattivazione dell'asse HPA (Thase, Hahn & Berton, 2014). Inoltre, l'eccesso di cortisolo, a sua volta, ha effetto neurotossico su ipotalamo, amigdala e OFC, strutture cerebrali con alta intensità di recettori per i glucocorticoidi (Dean & Keshavan, 2017;

Pitsillou et al., 2020). L'effetto neurotossico del cortisolo sembrerebbe essere associato alla soppressione della neurogenesi attraverso l'inibizione del Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF), il quale, effettivamente, risulta ridotto nel plasma dei depressi (Julien et al., 2011). D'altra parte, un'iperattivazione dell'amigdala è associata ad una maggiore percezione della minaccia e a *bias* attentivi verso stimoli a valenza negativa; mentre, la ridotta inibizione dell'asse HPA è associata a maggiori livelli di stress e sintomi depressivi a fronte di stimoli ambientali aversivi (Nestler et al., 2002; Sheline et al., 2018).

La disregolazione dell'asse HPA è una delle spiegazioni biologiche più accreditate nell'eziologia della depressione grave e può essere correlata ad una disfunzione serotoninergica o noradrenergica (Beck & Bredeimer, 2016).

Secondo l'ipotesi diatesi-stress, l'asse HPA, soprattutto se iperattivo, rappresenta il sito di incontro e integrazione tra i fattori genetici e i fattori ambientali, che insieme convergono nell'eziopatogenesi dei disturbi depressivi. È stato constatato che i sintomi depressivi hanno ricorrenza familiare (Gotlib et al., 2010; Hammen, 2014, 2018; Goodman, 2020). La presenza di alcuni fattori genetici, in unione con altri elementi, tra cui l'abuso e i traumi infantili, concorre a costituire una predisposizione, ovvero, una diatesi per l'instaurarsi di un primo episodio depressivo. Tuttavia, secondo questa ipotesi, la predisposizione per una malattia è necessaria ma non sufficiente per il suo esordio. Il disturbo o la malattia si svilupperebbe solo a causa dell'incontro della diatesi con uno stress. Nel caso specifico dei disturbi depressivi tale stress deve essere intenso e prolungato al punto da alterare l'asse HPA (Gutmann & Nemeroff, 2003).

Applicando questa ipotesi ai disturbi depressivi, la diminuzione della quantità dei recettori per i glucocorticoidi funge da base molecolare per spiegare il danno ippocampale e la conseguente disregolazione dell'asse HPA. La quantità di questi recettori è regolata, da geni, monoammine ed esperienze della prima infanzia, come avviene per gli altri fattori implicati nell'esordio della depressione, (Carlson, 2014).

1.1.2 Modello comportamentale

Il modello comportamentale della depressione si inserisce all'interno dell'approccio comportamentista, il quale basa le proprie teorie sui processi di apprendimento e sul comportamento osservabile (Abreu & Santos, 2008; Skinner, 1976). Uno dei meccanismi sottostanti lo sviluppo di un disturbo depressivo, secondo le teorie comportamentiste, è determinato da una diminuzione di rinforzi a seguito di un evento critico. Ciò può avvenire tramite la sottrazione o la riduzione dell'efficacia di quelli che Lewinsohn chiama rinforzi positivi contingenti alla risposta, ovvero gratificazioni di comportamenti appetitivi (Abreu & Santos, 2008; Lewinsohn, 1974). La minore disponibilità di rinforzi diminuisce, a sua volta, la probabilità di un comportamento adattivo e abbassa il livello di attività dell'individuo, in particolare a livello di interazioni sociali, cui consegue un'ulteriore diminuzione dei rinforzi. L'individuo, perciò, può acquisire una maggiore sensibilità rispetto alle conseguenze negative dei propri comportamenti. Inoltre, altri tipi di rinforzi possono intervenire in questo meccanismo: gli evitamenti messi in atto per timore delle conseguenze negative fungono da rinforzi negativi e portano a minori livelli di fiducia e competenze, lo stato di malattia può venire invece rinforzato positivamente. Tutti questi fattori fanno in modo che si instauri un circolo vizioso che contribuisce al mantenimento della sintomatologia depressiva ed il meccanismo sottostante la sua formazione è schematicamente riportato in figura 1.8, riadattata secondo il modello di Ferster e Lewinsohn (Ferster, 1973; Lewinsohn 1974).

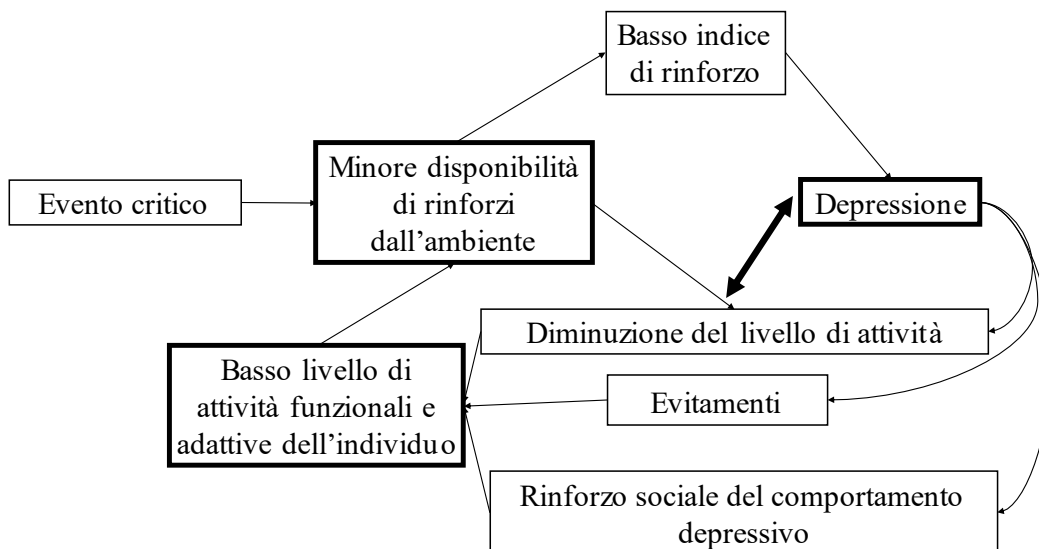


Figura 1.8 Relazione tra comportamenti, rinforzi e depressione (riadattato da Modello di Ferster e Lewinsohn).

1.2.2 Modelli cognitivi

Secondo i modelli cognitivi, le principali cause della depressione sono da ricercare nella presenza di pattern di pensieri e convinzioni negative; le principali teorie cognitive che verranno discusse in questo contesto sono: la teoria cognitiva di Beck (1967), la teoria della disperazione (*hopelessness theory*, Abramson, 1989) e la teoria della ruminazione (Nolen-Hoeksema, 2000).

Nel 1967, Aaron Beck descrisse la fenomenologia della depressione in maniera del tutto innovativa enfatizzando le cause cognitive della psicopatologia. La teoria cognitiva di Beck, secondo cui è l'esperienza precoce a formare degli schemi disfunzionali che si esplicano in pensieri automatici negativi sul sé, sul mondo e sul futuro (triade negativa), è una delle teorie più riconosciute nell'ambito dell'eziologia della depressione. I pensieri automatici negativi formano un circolo vizioso con i sintomi depressivi; tale circolo è mantenuto attivo da *bias* cognitivi come il ragionamento dicotomico, l'astrazione selettiva, l'inferenza arbitraria, esagerazione/minimizzazione, oppure bias attentivi e mnestici. Le cognizioni negative afferenti alla triade cognitiva influenzano l'umore, la fisiologia ed il comportamento delle persone depresse (Beck, 1967). L'esperienza precoce che porta all'acquisizione di schemi di pensiero negativi è costituita da eventi particolarmente stressanti come ad esempio la perdita di un genitore o il rifiuto sociale da parte dei coetanei. Anche il disturbo depressivo di uno dei genitori può rappresentare un evento particolarmente stressante (Hammen, 2018). È bene precisare che questi schemi di pensiero non sono coscienti; si tratterebbe infatti di vere e proprie convinzioni inconscie che operano influenzando le attribuzioni di significato che ogni individuo applica inconsapevolmente alle proprie esperienze (Beck, 1967). Se attivati, gli schemi di pensiero negativi possono causare *bias* cognitivi o distorsioni nell'elaborazione delle informazioni. Le persone che soffrono di depressione tendono a concentrare eccessivamente l'attenzione esclusivamente sui *feedback* negativi ricevuti in seguito alle loro azioni e a mantenerne un ricordo persistente; allo stesso tempo queste persone possono non notare o non ricordare i *feedback* positivi ricevuti per le loro azioni (Beck, 1967).

Un modello cognitivo complementare ma differente rispetto alla teoria cognitiva di Beck è quello descritto dalla *hopelessness theory* di Abramson (1990). Questa teoria è stata formulata sulla base del modello di Maier e Seligman (1976) che riconosce

l'impotenza appresa come possibile meccanismo alla base dell'esordio di un episodio depressivo (Maier & Seligman, 2016). Secondo tale modello (figura 1.9), sarebbe l'esposizione ripetuta ad eventi avversi a far percepire agli individui un senso di impotenza tale da provocare sintomi depressivi quali tristezza profonda, perdita di interesse, sentimenti di autosvalutazione, difficoltà di concentrazione e decisionali (Maier & Seligman, 2016).

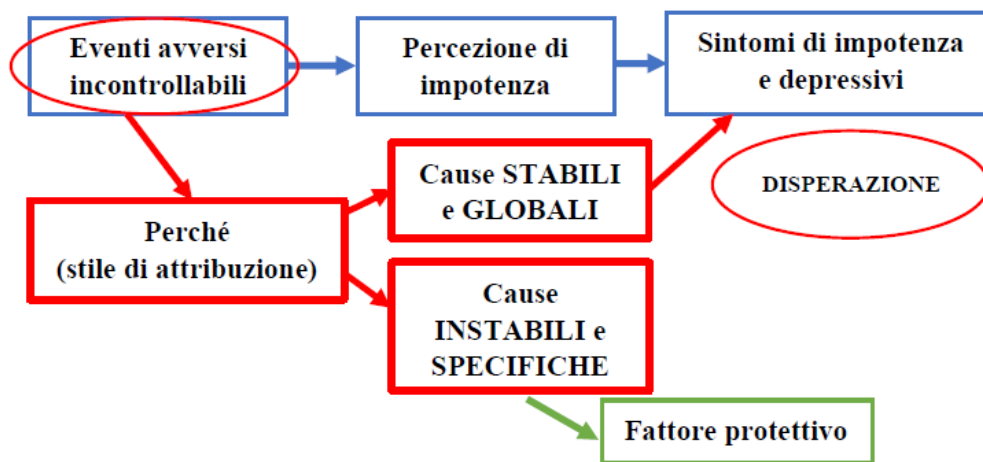


Figura 1.9 Incontro tra la teoria comportamentista dell'impotenza appresa e quella cognitivista della disperazione (riadattato da Liu, Kleiman, Nestor & Cheek., 2015).

La *hopelessness theory* pone l'accento sugli stili di attribuzione, cioè sulle spiegazioni che un individuo può darsi circa le cause di un evento avverso. Secondo Abramson, la tendenza ad interpretare le cause di un evento come stabili e globali contribuisce considerevolmente all'insorgenza di sintomi depressivi; mentre, considerare le cause dell'evento come specifiche ed instabili potrebbe rappresentare un fattore protettivo (Liu et al., 2015). Introducendo quindi il concetto di "aspettativa", Abramson si allontana in parte dallo stampo comportamentista della teoria dell'impotenza appresa e suggerisce l'importanza degli aspetti cognitivi nello studio della depressione.

Nella *hopelessness theory*, il più importante tra i fattori scatenanti la depressione è la disperazione, uno stato d'animo caratterizzato dalla convinzione che alle proprie azioni non conseguiranno esiti utili per cambiare una determinata situazione negativa (Abramson et al., 1990).

Il meccanismo della ruminazione. Nolen-Hoeksema e collaboratori (2000) hanno posto l'attenzione sulla ruminazione come stile di risposta alla base dell'umore negativo. Si tratta di un meccanismo ostacolante per il recupero da episodi depressivi, nonché motivo di prolungamento degli episodi stessi (Joormann & Gotlib, 2009); il rischio di depressione può aumentare a causa di questa particolare modalità di pensiero. La ruminazione viene definita come la tendenza alla continua rievocazione mentale di esperienze e a pensieri negativi (Nolen-Hoeksema, 2000). Più precisamente, ciò che distingue la ruminazione dai pensieri automatici negativi è la modalità con cui questa avviene. Mentre i contenuti negativi caratterizzano entrambe le situazioni, la ruminazione si contraddistingue per un procedere ripetitivo di pensieri e idee ricorrenti (Nolen-Hoeksema, 2000). Inoltre, Nolen-Hoeksema e colleghi hanno analizzato lo stile di risposta ruminativo nella depressione ed hanno appurato come questo costituisca un fattore esacerbante per una deflessione dell'umore e possa altresì predire episodi depressivi futuri anche in individui sani. La ruminazione sembrerebbe aumentare i *bias* cognitivi nei compiti di elaborazione emotiva; inoltre, tende ad avere un impatto negativo sulle capacità di regolazione dell'umore (Joormann, 2009). Secondo Gotlib e Joormann (2010), alla base di uno stile di risposta ruminativo ci sarebbero deficit nei processi inibitori, in particolare nella modulazione dei pensieri. Secondo gli stessi autori, esisterebbe una correlazione tra la ruminazione e la capacità di rimuovere dalla memoria di lavoro irrilevanti contenuti negativi. Alcuni studi hanno mostrato che persone con sintomi depressivi hanno difficoltà ad ignorare informazioni irrilevanti durante lo svolgimento di un compito, in particolare se si chiede loro di ignorare le informazioni negative (Gotlib e Joormann, 2010). Questi risultati suggeriscono che i deficit nelle funzioni esecutive e, più nello specifico, nelle funzioni inibitorie, avrebbero un ruolo nell'elaborazione sostenuta di contenuti negativi e nella ruminazione, la quale, a sua volta, manterrebbe lo stato di umore deflesso, ostacolandone il recupero.

1.2.3 Modello affettivo-motivazionale

Ricerche nell'ambito dei disturbi dell'umore hanno tentato di chiarire in che modo i sintomi depressivi interferiscano con la risposta emozionale tipica (Bylsma, Morris & Rottenberg, 2008; Rottenberg, Gross & Gotlib, 2005).

La fondamentale premessa per rispondere a tale quesito consiste nel distinguere i termini "umore" ed "emozione", che nel linguaggio comune vengono spesso erroneamente usati come sinonimi. L'umore è uno stato affettivo diffuso, che insorge lentamente ed è solo in parte conseguente ad eventi specifici (Watson, 2000). L'emozione, invece, consiste in un insieme di risposte mentali, somatiche ed espressive a fronte di stimoli significativi esterni o interni; ha funzione principalmente adattiva, insorge rapidamente a fronte di uno stimolo specifico (Rottenberg et al., 2005). Le reazioni emozionali producono i loro effetti transitori su comportamento e fisiologia, mentre il tono dell'umore ha un'azione continua nel tempo (Rottenberg et al., 2005). La parola "emozione" (dal latino "*e - moveo*", muovere fuori) a partire dalla sua etimologia comprende l'idea di movimento, nonché di azione; secondo Lang (1984) l'emozione consiste in una vasta disposizione a rispondere a condizioni ambientali; è costituita da una componente soggettiva, solitamente associata ad un comportamento linguistico misurabile, azioni organizzate ed un insieme di reazioni fisiologiche che la supportano (Lang, 1984). Le emozioni deriverebbero, quindi, da semplici azioni riflesse, che sono parte del repertorio di risposta umano, come i comportamenti di approccio-evitamento. La distinzione approccio-evitamento è un concetto chiave per definire la motivazione (Elliot & Covington, 2001), termine che indica il movimento di un soggetto verso un obiettivo desiderato, o l'eventuale corrispondente fuga da uno temuto. La funzione delle emozioni ha quindi origini evolutive e consiste nel regolare i diversi sistemi di risposta dell'organismo, per affrontare nel modo più efficiente possibile le "sfide" contestuali. Stimoli emotivamente salienti hanno una rilevanza motivazionale maggiore: il loro mancato riconoscimento potrebbe ridurre le possibilità di sopravvivenza (Lang, 1984).

A partire da queste considerazioni, risulta evidente che esiste un'importante relazione tra emozione, come stato affettivo transitorio, e motivazione, come tendenza all'azione. Tale relazione si pone alla base del modello affettivo-motivazionale. Questo modello riconosce l'esistenza di un sistema motivazionale suddiviso in due sottosistemi, appetitivo e difensivo (Bradley & Lang, 2007). La predilezione per l'uno e per l'altro

sistema, a fronte di uno stimolo, è guidata dalle emozioni; si tratta infatti di un modello dimensionale basato sulla valenza (qualità aversiva o appetitiva dello stato emozionale elicitato da una situazione o da uno stimolo) e sull'*arousal* (intensità della risposta prodotta; Bradley & Lang, 2007). Il modello affettivo-motivazionale detiene il merito di aver individuato gli elementi essenziali che motivano la mobilitazione dell'organismo in un contesto saliente dal punto di vista emozionale. Il sistema appetitivo si attiva nei contesti che promuovono la sopravvivenza (sostentamento, riproduzione e accudimento) e quindi supporta comportamenti di approccio o avvicinamento. Il sistema difensivo, al contrario, opera nei contesti vissuti come minacciosi per la sopravvivenza, pertanto, promuove comportamenti di evitamento. In base alla valenza dello stimolo, l'*arousal* risulta più o meno intenso e regola l'allocazione delle risorse dell'organismo (Bradley & Lang, 2007).

Effettivamente, la funzione fondamentale delle emozioni è quella di guidare i comportamenti motivati, promuovendo l'adattamento all'ambiente. Quello che tendenzialmente accade, dal punto di vista cognitivo, è che stimoli salienti dal punto di vista emozionale catturano l'attenzione automaticamente e rapidamente (Bradley, Codispoti, Cuthbert & Lang, 2001); gli individui infatti tendono ad orientare la loro attenzione più fortemente e più a lungo, verso stimoli salienti piuttosto che verso stimoli neutri (Lang, Bradley & Cuthbert, 1997). Tuttavia, le cognizioni negative alla base dei disturbi depressivi sono relate a pattern anormali nei processi attentivi e, in particolare, nell'allocazione delle risorse cognitive verso stimoli emotivamente salienti. Tale disfunzione a livello attentivo è stata ampiamente indagata attraverso metodi psicofisiologici (Bylsma et al., 2008).

Inizialmente, sulla base dei riscontri legati al modello cognitivo, il quale riconosce come nucleo centrale della depressione distorsioni cognitive nell'elaborazione di stimoli spiacevoli, è stata formulata l'ipotesi dell'iperreattività al contesto negativo. Secondo questa ipotesi, individui con sintomi depressivi e tono dell'umore profondamente deflesso, tenderebbero a manifestare elevata reattività verso gli stimoli negativi, conseguentemente all'iperattivazione del sistema motivazionale di evitamento (Rottenberg et al., 2005). L'ipotesi dell'iperreattività al contesto negativo trova diversi riscontri empirici in letteratura; è stata verificata principalmente attraverso studi di attività

elettrodermica con risultati coerenti, ma non del tutto soddisfacenti (Rottenberg et al., 2005).

Nel tempo, il focus delle ricerche in questo ambito è stato spostato dagli stimoli negativi, a quelli positivi. Secondo l'ipotesi di iporeattività al contesto positivo la caratteristica più tipica della depressione consiste in una ridotta sensibilità a stimoli gratificanti e piacevoli (Rottenberg et al., 2005). Tale meccanismo sosterrrebbe alcuni specifici sintomi depressivi: l'anedonia, l'apatia, il rallentamento psicomotorio e la costante sensazione di affaticamento. Tutti questi sintomi hanno in comune il poter essere ricondotti a una ridotta reattività a stimoli appetitivi e a una minore allocazione di risorse da parte dell'organismo rispetto a caratteristiche ambientali piacevoli e gratificanti (Bylsma et al., 2008). L'ipoattivazione del sistema motivazionale appetitivo è stato riscontrato non solo in individui con depressione clinica e subclinica (per esempio, Hajcak Proudfit et al., 2015, Messerotti et al., 2019), ma anche in individui sani con familiarità per la depressione (Gotlib & Joormann, 2010); questo potrebbe quindi rappresentare un importante indicatore precoce di vulnerabilità per lo sviluppo di disturbi depressivi.

Più recentemente, si è delineato un terzo modello, secondo il quale, individui depressi mostrano una ridotta reattività in risposta a stimoli emotivamente salienti conseguentemente all'ipoattivazione di entrambi i sistemi motivazionali: il modello dell'insensibilità al contesto emozionale (*emotional context insensitivity* – ECI) (Rottenberg et al., 2005). In tal senso, lo stato depressivo potrebbe essere definito come un disturbo di inerzia comportamentale ed affettiva, perché caratterizzato da una prevalente riduzione della tendenza all'azione. Quest'ultima ipotesi ha basi evolucionistiche, infatti, considera lo stato depressivo come l'evoluzione disadattiva di un'originaria risposta difensiva a situazioni avverse, a fronte delle quali un'attivazione protratta nel tempo si sarebbe rivelata inutile o addirittura pericolosa (ad esempio, una situazione di carestia) (Rottenberg et al., 2005). Il pattern di comportamenti derivanti da questa forma di difesa includeva una ridotta reattività a nuovi stimoli emotivamente salienti piacevoli o spiacevoli. I riscontri empirici più coerenti con il modello ECI sono emersi in ricerche che includevano principalmente compiti di visione passiva di stimoli emotivamente salienti. Ad esempio, rispetto ai partecipanti di controllo sani, è stato riscontrato che, individui con depressione mostrano una minore modulazione affettiva dello *startle* durante la visione di immagini a contenuto emotigeno, laddove ci si

aspetterebbe un riflesso di *startle* molto più consistente in risposta agli stimoli spiacevoli, ed una minore variazione dei potenziali evento-relati rispetto alla valenza degli stimoli (Rottenberg et al., 2005).

CORRELATI PSICOFISIOLOGICI DELLA RISPOSTA EMOZIONALE NELLA DEPRESSIONE

Le emozioni sono vaste disposizioni a rispondere che comprendono: un'esperienza soggettiva, associata solitamente ad un comportamento linguistico misurabile, azioni organizzate e un sistema fisiologico, somatico, viscerale e centrale di supporto per tali eventi (Lang, 1984). Hanno la funzione fondamentale di guidare comportamenti motivati per promuovere l'adattamento al contesto ambientale; tuttavia, l'interazione tra ambiente esterno ed emozioni può dare luogo a comportamenti adattivi, ma anche disfunzionali e patologici (Lang, 1984).

I sintomi depressivi alterano il normale processo di elaborazione delle emozioni. L'umore negativamente deflesso, che caratterizza la depressione, potenzierebbe le risposte emozionali negative, così come la mancanza di umore positivo attenuerebbe le risposte emozionali positive (Bylsma et al., 2008). Effettivamente, l'idea, che esista una sorta di modulazione delle emozioni da parte dell'umore, è stata il punto di partenza per lo sviluppo delle tre ipotesi sulla reattività emozionale nel disturbo depressivo maggiore precedentemente descritte: (1) iperreattività al contesto positivo; (2) iporeattività al contesto positivo; (3) insensibilità al contesto emotivo. Bylsma e colleghi (2008) hanno condotto una metanalisi sistematica con lo scopo di chiarire quale delle tre ipotesi potesse meglio spiegare la modulazione affettiva nel disturbo depressivo maggiore. I risultati indicano che la presenza di depressione comporta una riduzione della risposta emozionale sia negativa che positiva. Questo implica che l'ipotesi dell'iperreattività al contesto negativo non è supportata; mentre, l'ipotesi dell'iporeattività al contesto positivo è stata confermata ed il modello ECI sembra offrire il resoconto complessivo più semplice di questi dati (Bylsma et al., 2008).

L'elaborazione emozionale consiste in un'interazione complessa tra circuiti neurali, attivazione fisiologica, risposte comportamentali, processi cognitivi e un'esperienza soggettiva connotata affettivamente (Panksepp, 1998). Le peculiarità di tale processo possono essere inferite attraverso l'uso di indici psicofisiologici. Nello specifico, è possibile utilizzare, a livello centrale, i potenziali evento-relati che costituiscono un indice privilegiato di elaborazione dell'informazione emotigena (Mini, Palomba, Angrilli & Bravi, 1996), il riflesso di allarme che è una delle misure più peculiari e significative della

risposta emozionale (Lang et al., 1993) e le modificazioni cardiovascolari, *in primis* la frequenza cardiaca, che riflettono sia la disposizione all'azione che i processi attentivi e di elaborazione dell'informazione (Lacey & Lacey, 1970).

L'obiettivo nella scrittura di questo capitolo è quello di stilare una rassegna sui principali correlati psicofisiologici della risposta emozionale, sia tipica che patologica, a livello centrale e periferico. Nello specifico, maggiore attenzione sarà destinata agli indici psicofisiologici utilizzati per questa ricerca e al profilo psicofisiologico che si delinea in individui sani, con depressione clinica, e in individui con elevato rischio di sviluppare depressione (con disforia e familiarità per la depressione).

2.1 Potenziali evento-relati ed elaborazione emozionale

In ambito psicofisiologico, per studiare l'attività neurale in risposta alla presentazione di uno stimolo o durante l'esecuzione di una risposta motoria, si registrano i potenziali evento-relati (*event related potentials* – ERPs) (Bradley & Lang, 2007). Gli ERPs riflettono modificazioni sincrone dell'attività elettrica cerebrale. Si registrano attraverso elettroencefalogramma in tre condizioni sperimentali: (1) in risposta a stimoli fisici; (2) in associazione a processi psicologici; (3) in preparazione di un'attività motoria (Stern, Ray & Davis, 1980). Gli ERPs sono studiati con sempre maggiore interesse dal momento che, concettualmente, sottendono la manifestazione di processi psicologici specifici (Coles, Gratton & Fabiani, 1990) ed in particolare funzioni cognitive legate ai processi di memoria, linguaggio, percezione ed attenzione (Stern et al., 1980). Grazie all'alta risoluzione temporale, gli ERPs rappresentano un indice psicofisiologico rapido che riflette i cambiamenti nei processi neurali. Inoltre, riflettono l'attività sincronizzata di popolazioni di neuroni, in particolare, la somma di potenziali post-sinaptici estratta dal tracciato elettroencefalografico attraverso peculiari tecniche di registrazione del segnale³ (Stern et al., 1980). Per estrarre un ERP dalla registrazione di un elettroencefalogramma si sfrutta la stretta relazione temporale esistente tra la presentazione dello stimolo e la flessione dell'attività neurale registrata. Gli ERPs si distinguono tipicamente in base al momento in cui si manifestano, alla morfologia del tracciato, alla collocazione nello scalpo ed alla risposta alle manipolazioni sperimentali (Hajcak Proudfit & Foti, 2020). In particolare, le componenti ERPs si classificano in base a **polarità** [collocazione delle

³ La tecnica di estrazione degli ERPs dall'EEG è la tecnica dell'*averaging*. Si tratta di una procedura di sommazione e media di un certo numero di *epoche* (campioni EEG relati ad un determinato evento), tenendo conto che tutta l'attività EEG è casuale rispetto all'evento da indagare (Stern et al., 1980).

flessioni rispetto al campo elettrico: P (per le positive) e N (per le negative)], **latenza** (intervallo temporale espresso in millisecondi dalla presentazione dello stimolo alla comparsa della flessione), e **distribuzione** (indica in quali posizioni dello scalpo la flessione ha una maggiore ampiezza, questo è vero solo per alcuni ERPs, come ad esempio la P300) (Stern et al., 1980). A partire dalla polarità e dalla latenza si ricava la nomenclatura degli ERPs (Hajcak Proudfit & Foti, 2020). In base alla latenza le componenti degli ERPs vengono distinte in precoci, intermedie o tardive. Le caratteristiche di ogni gruppo sono schematicamente descritte nella tabella 2.1.

Tabella 2.1 Suddivisione degli ERPs in componenti (Pennisi e Sarlo, 1998).

<u>Componenti precoci</u>	<u>Componenti intermedie</u>	<u>Componenti tardive</u>
Evocate da uno stimolo esterno	Presentano caratteristiche intermedie alle altre componenti	Prodotte dalle operazioni di elaborazione delle informazioni
La risposta compare entro 100msec dallo stimolo	La risposta compare tra 100 e 200-300msec dallo stimolo	La risposta compare dopo 100-200msec dallo stimolo e può perdurare fino a 500-1000msec.
Riflettono la prima elaborazione delle caratteristiche fisiche dello stimolo. Latenza e ampiezza dipendono dai parametri fisici dello stimolo come intensità, frequenza, durata.	Forma e distribuzione sullo scalpo variano in funzione della modalità sensoriale dello stimolo.	Assenza di relazione diretta con i parametri fisici dello stimolo come intensità, frequenza e durata.
Nessuna dipendenza dal significato psicologico.	Possono riflettere processi cognitivi come l'attenzione.	Dipendenza dal carico di elaborazione delle informazioni.

Gli ERPs rappresentano una misura diretta dei processi corticali correlati a funzioni cognitive quali percezione, memoria, linguaggio e attenzione; forniscono informazioni sull'entità e sulla velocità dell'elaborazione corticale, riflesse rispettivamente nell'ampiezza e nella latenza delle componenti indagate (Bradley & Lang, 2007).

Lang e collaboratori (1997) hanno dimostrato che la visione passiva di immagini a contenuto emotigeno elicitava un *pattern* di reazioni fisiologiche e variazioni dell'attività elettrica cerebrale in termini di direzione ed ampiezza. Rispetto agli stimoli neutri, gli stimoli emotivamente salienti modulano un'ampia gamma di ERPs, a partire dall'elaborazione percettiva iniziale e proseguendo con le fasi successive, che coinvolgono l'elaborazione emotiva e l'attenzione sostenuta. Pertanto, gli ERPs sono stati ampiamente utilizzati per indagare il decorso temporale del processo di elaborazione emozionale (Hajcak Proudfit & Foti, 2020), nonché nello studio dei processi motivazionali ed attentivi nell'uomo, durante l'esposizione a stimoli emotigeni standardizzati (Cuthbert, Schupp, Bradley, Birbaumer & Lang, 2000; Palomba et al., 1997), specialmente per quanto concerne le componenti tardive, le quali rappresentano un'adeguata misura della risposta emozionale (Hajcak Proudfit & Foti, 2020). Gli ERPs si distinguono infatti per un'alta risoluzione temporale, adatta al monitoraggio dell'attività cerebrale, anche quando si modifica rapidamente (Bradley & Lang, 2007); inoltre, costituiscono uno strumento di ricerca relativamente economico e di semplice utilizzo (Hajcak Proudfit & Foti, 2020).

Tra le componenti maggiormente citate in letteratura, nell'ambito di indagine dell'elaborazione emozionale, si ritrovano la P300 e il potenziale positivo tardivo (*late positive potential* – LPP). Queste componenti, nello specifico, sottendono processi di attenzione ed elaborazione emozionale.

La componente P300 è stata associata al riconoscimento di uno stimolo in funzione della sua rilevanza e probabilità. Solitamente, la componente P300 viene indagata durante la presentazione di stimoli nuovi o ambigui (es. *paradigma oddball*⁴), e tende a riflettere uno stato transitorio (Cacioppo, Tassinary & Fridlund, 1990).

L'LPP è una componente tardiva che si estende, spesso a partire dalla P300, per almeno un secondo ed oltre la presentazione dello stimolo (Cuthbert et al., 2000). La componente LPP viene considerata, nell'ambito della ricerca psicofisiologica, come una versione prolungata della componente P300, dalla quale differisce per durata (Cuthbert et al., 2000). La differenza di latenza tra P300 e LPP potrebbe essere correlata alla durata della presentazione dello stimolo (Hajcak Proudfit & Foti, 2020). L'indagine della

⁴ Paradigma di oddball (*oddball paradigm*): classica procedura per elicitarne una P300; consiste nel presentare uno stimolo target a frequenza ridotta, mescolato ad altri stimoli non-target a frequenza più elevata, in rapporto 1:4 (Kropotov, 2009).

componente LPP è prediletta negli studi sull'elaborazione emotiva, dove in genere vengono presentati stimoli per almeno 1000 ms (Bradley & Lang, 2007; Hajcak Proudfit & Foti, 2020).

Studi con ERPs relativamente recenti suggeriscono che gli stimoli emotivamente salienti, catturando immediatamente l'attenzione, elicitino un aumento della componente P300 e siano altresì associati ad una componente LPP più ampia (Hajcak Proudfit, MacNamara & Olvet, 2010), con funzione discriminante tra gli stimoli emotigeni e non emotigeni (Weinberg, Venables, Hajcak Proudfit & Patrick, 2015). Entrambe le componenti sono indicative di una maggiore elaborazione di stimoli emotivamente salienti (Cuthbert et al., 2000). La porzione iniziale della componente LPP (300 e 600 ms dopo l'inizio dello stimolo) è morfologicamente e temporalmente simile alla componente P300, osservata nelle ricerche che utilizzano il *paradigma oddball* ed appare sensibile al contenuto emotivo (Weinberg et al., 2015). Lang e colleghi (1997) hanno affermato che la maggiore ampiezza della componente LPP rifletterebbe un'attenzione sostenuta verso stimoli emotivamente salienti, indipendentemente dalla loro valenza, per il loro significato motivazionale intrinseco (figura 2.1).

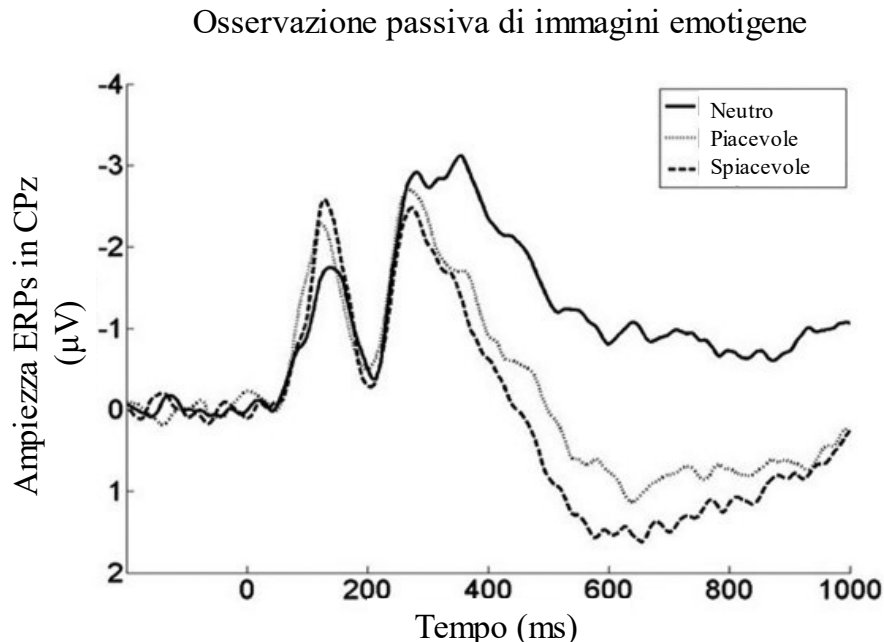


Figura 2.1 Rappresentazione grafica della componente LPP registrata in CPz in un campione di 27 individui sottoposti ad un compito di osservazione passiva di immagini emotigene. La componente LPP è evidente come onda positiva prolungata a partire da 400ms dopo la presentazione dello stimolo (adattato da Hajcak Proudfit & Foti, 2020).

L'attenzione sarebbe quindi guidata dalle emozioni, le quali, a loro volta, faciliterebbero la successiva elaborazione degli stimoli. Tale meccanismo è descritto come "attenzione motivata" (Bradley & Lang, 2007). Inoltre, purché egualmente attivanti, stimoli piacevoli e spiacevoli producono una P300 di analoga ampiezza, la quale si associa ad una migliore ritenzione mnestica di materiale emotigeno rispetto a quello neutro (Weinberg et al., 2015). L'ampiezza dell'LPP per le immagini a contenuto emozionale, rispetto a quelle neutre, è maggiore per stimoli più intensi e ad alto *arousal*, per esempio, scene erotiche e/o minacciose (Hajcak Proudfit, Bress, Foti, Kujawa & Klein, 2015). L'ampiezza della componente LPP è sensibile a una varietà di manipolazioni prese in prestito dalla letteratura scientifica sull'elaborazione emozionale, che evidenziano il profondo legame tra emozioni e cognizione. L'ampiezza dell'LPP riflette quanto gli stimoli sollecitano l'attivazione motivazionale degli individui (Hajcak Proudfit, 2020). Validare una misura di elaborazione emozionale risulta fondamentale nell'ambito clinico in quanto diverse condizioni psicopatologiche sembrerebbero essere accomunate dalla presenza di disregolazione emotiva, sia come sintomo specifico, che come aspetto transdiagnostico. L'andamento della componente P300-LPP è stato descritto come un indicatore oggettivo della risposta emozionale (Weinberg et al., 2015) e rappresenta, ad oggi, una misura psicofisiologica validamente supportata per lo studio dell'elaborazione emozionale, nelle diverse fasce di sviluppo ed in funzione delle differenze individuali (Weinberg et al., 2015).

2.2 Modulazione emozionale del riflesso di allarme (*startle reflex*)

Il riflesso di allarme è un indice psicofisiologico che può essere utilizzato per indagare contemporaneamente sia i processi attentivi dipendenti dall'umore, che la disposizione affettiva. Si tratta di una contrazione incondizionata flessoria di diversi distretti muscolari, dal capo alle gambe, in risposta a stimoli improvvisi, intensi e transitori (Berg & Balaban, 1999) e maggiormente evidente nel distretto muscolare perioculare (muscolo *orbicularis oculi*). Il riflesso di allarme è un meccanismo evolutivo con funzione protettiva e adattiva, serve per evitare che alcuni organi vengano danneggiati (come ad esempio gli occhi, che vengono immediatamente chiusi). Inoltre, agisce come un'interruzione comportamentale (Graham, 1979), in modo da fronteggiare una possibile minaccia.

Questa risposta difensiva è, secondo Lang e colleghi (1990, 1997), modulata dall'allocazione delle risorse attentive e dallo stato emozionale dell'organismo. Se prima dello stimolo che elicitava il riflesso di allarme (*startle probe*), si inserisce un altro stimolo, l'attenzione rivolta allo stimolo presentato riduce il riflesso di allarme. Questo fenomeno è meglio noto come "*pre-pulse inhibition*" (Graham, 1992). Tanto più il riflesso viene inibito, quante più risorse attentive sono rivolte allo stimolo presentato prima dello *startle probe* (Bradley et al., 1993). Se come stimoli *pre-pulse* vengono utilizzate immagini a contenuto emotigeno e lo *startle probe* viene presentato nelle fasi più tardive della presentazione dell'immagine, l'ampiezza del riflesso sarà maggiormente modulata dallo stato affettivo dell'organismo. In particolare, il riflesso è potenziato in situazioni in cui lo stato affettivo dell'individuo è negativo (potenziamento affettivo dello *startle*) e inibito in contesti piacevoli, dal punto di vista affettivo-motivazionale, stimoli piacevoli coinvolgono maggiori risorse attentive, pertanto, ci saranno meno risorse disponibili per l'elaborazione dello *startle probe*, mentre, stimoli negativi, che attivano il sistema motivazionale aversivo, tendono ad amplificare il riflesso di allarme, dal momento che l'organismo è già in uno stato di allerta (Bradley et al., 1999). Questo *pattern*, come sarà successivamente analizzato nel contesto della depressione, tende a modificarsi in caso di psicopatologia (figura 2.2).

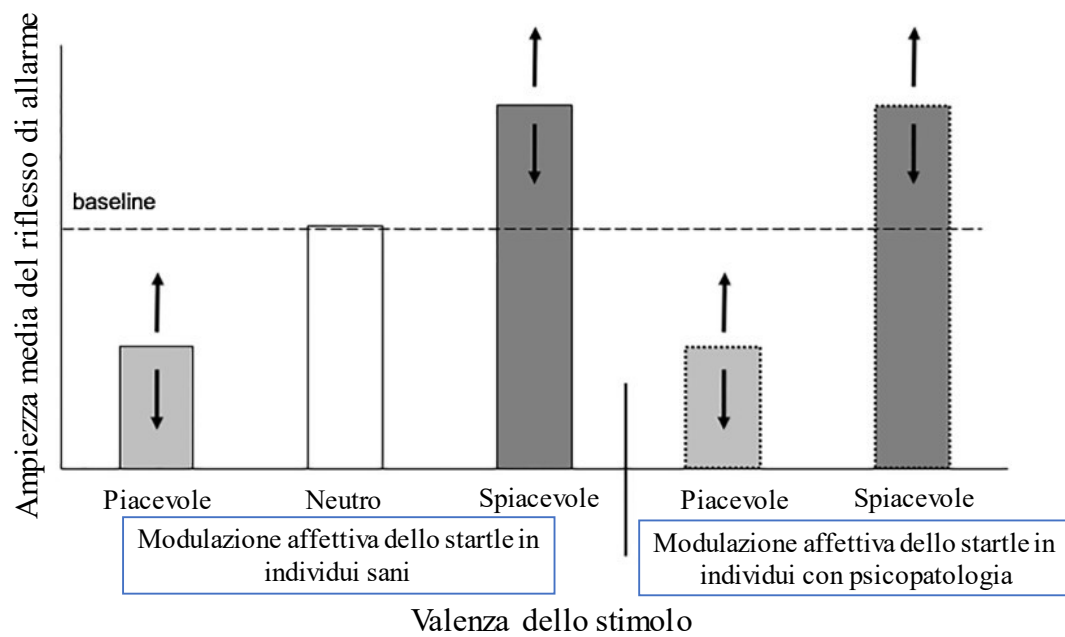


Figura 2.2 A sinistra è possibile osservare la classica modulazione affettiva del riflesso di allarme in partecipanti sani sottoposti ad un compito di osservazione passiva di immagini standardizzate piacevoli, neutre e spiacevoli. A destra sono riportate le osservazioni in caso di psicopatologia, la quale può causare modificazioni della classica modulazione affettiva del riflesso di allarme. Per esempio, come indicato dalle frecce, il riflesso di allarme può essere maggiore o minore a fronte di stimoli piacevoli e spiacevoli, a seconda del tipo di disturbo (adattato da Boeker & Pauli, 2019).

2.3 Risposte periferiche ed elaborazione emozionale: l'attività cardiaca

Le emozioni contribuiscono all'attivazione di modificazioni fisiologiche che hanno lo scopo di fornire un adeguato supporto all'azione. A livello periferico questo si manifesta con un incremento generalizzato della tensione muscolare e dell'attività elettrodermica e cardiaca (Lang, Bradley & Cuthbert, 1990). Le risposte periferiche forniscono informazioni sull'*arousal*, che riflette i livelli di attivazione fisiologici e psicologici, e la valenza, che corrisponde al valore appetitivo e aversivo degli stimoli emotigeni, piacevoli e spiacevoli (Lang et al., 1993).

L'attività cardiaca comprende eventi elettrici e meccanici. La registrazione dei potenziali elettrici, ad ogni ciclo cardiaco, viene attuata per mezzo dell'elettrocardiogramma, che riflette il segnale bioelettrico generato dal cuore, rilevato attraverso specifici sensori dalla superficie corporea. Nonostante sia possibile ottenere dall'elettrocardiogramma parametri cardiaci sempre più complessi, la frequenza cardiaca è un indice fisiologico di grande interesse nell'ambito della psicofisiologia cardiovascolare, oltre che uno tra i più semplici da rilevare (Stern, Ray & Davis, 1980). La frequenza cardiaca si esprime in battiti al minuto. Essa può essere misurata contando nel tracciato il numero di picchi R che intercorrono in un determinato spazio temporale. Inoltre, può essere anche rilevata tramite il fotopletismografo, uno strumento che utilizza un LED a luce infrarossa e un rilevatore ottico (Stern, Ray & Davis, 1980).

Il cuore è innervato sia dalla componente simpatica che dalla componente parasimpatica del sistema nervoso autonomo, il quale agisce sullo stesso influenzando il ritmo cardiaco attraverso due strutture: il nodo seno-atriale e, in misura minore, il nodo atrio-ventricolare (Obrist, 1981) (figura 2.3); quando prevale la componente simpatica del sistema nervoso autonomo la FC aumenta, mentre si riduce quando c'è una prevalenza della componente parasimpatica. In aggiunta, il sistema parasimpatico, a differenza del simpatico, esercita un controllo tonico sul nodo seno-atriale tramite il nervo vago, determinando una riduzione della FC a riposo (Shaffer, McCraty & Zerr, 2014).

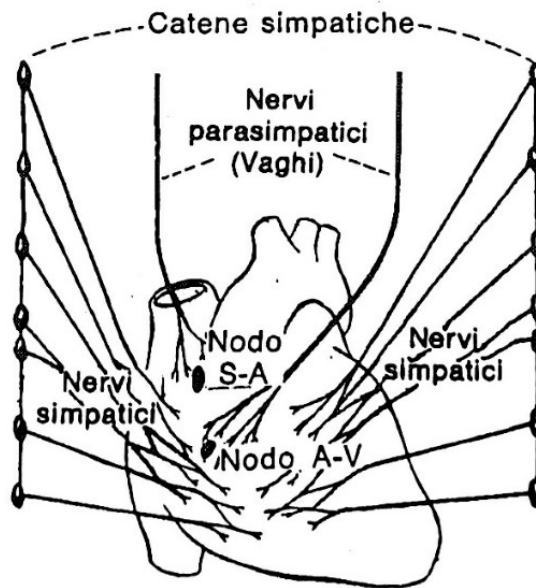


Figura 2.3 Rappresentazione del sistema di innervazione estrinseca del cuore. Da notare, la distribuzione dell'innervazione cardiaca simpatica e parasimpatica e i nodi seno-atriale e atrio-ventricolare attraverso i quali le due componenti del sistema nervoso autonomo regolano l'attività cardiaca (adattato da Pennisi & Sarlo, 1998).

Variazioni della frequenza cardiaca riflettono l'adattamento metabolico alle richieste ambientali, le quali, a loro volta, inducono modificazioni fisiologiche in base ai diversi stati affettivi (Bradley & Lang, 2009). Durante compiti di natura passiva, a fronte di stimoli emotivamente salienti, nelle fasi precoci di elaborazione emozionale, la frequenza cardiaca tende a diminuire per favorire la risposta di orientamento e l'allocatione di risorse attentive da parte dell'organismo verso lo stimolo; nelle fasi più tardive tende invece ad aumentare per predisporre l'organismo all'azione (Bradley & Lang, 2007). Queste osservazioni hanno come riferimento comune il modello di Lacey & Lacey (1974). Si tratta di un modello esplicativo del processo di elaborazione delle informazioni, che mette in relazione le modificazioni di frequenza cardiaca con le condizioni di introiezione (*stimulus intake*) ed evitamento (*stimulus rejection*) di un certo stimolo. La decelerazione cardiaca faciliterebbe l'elaborazione dello stimolo a livello corticale, permettendo all'organismo di prestare attenzione alle caratteristiche degli stimoli esterni e di incorporarli. Il meccanismo di facilitazione dell'elaborazione cognitiva, che favorisce l'ingresso di input sensoriali, prende il nome di "risposta di orientamento" e si associa a desincronizzazione corticale (figura 2.4).

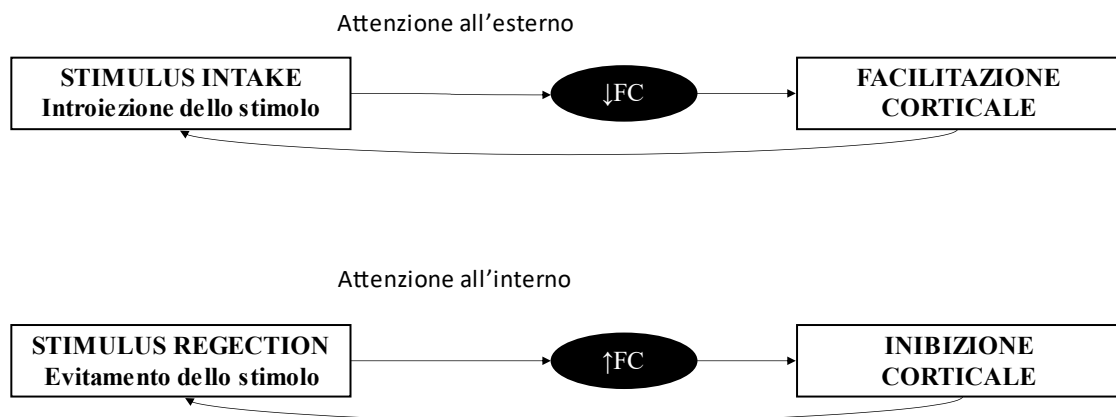


Figura 2.4 Rappresentazione schematica della reattività cardiaca alle condizioni di stimulus intake e stimulus rejection secondo l'ipotesi dei Lacey (adattato da Palomba & Stegagno, 2004; Sarlo, 1995).

La decelerazione cardiaca è stata utilizzata come misura psicofisiologica per l'indagine scientifica dei processi attentivi ed emozionali coinvolti nell'elaborazione emotiva (Vila et al., 2007; Bradley, Codispoti, Cuthbert & Lang, 2001; Palomba, Angrilli & Mini, 1997; Lang, Bradley & Cuthbert, 1997; Lacey & Lacey, 1974). In qualità di indice psicofisiologico, la decelerazione cardiaca rifletterebbe una maggiore allocazione di risorse attentive verso uno stimolo, con conseguente attivazione corticale e maggiore accuratezza nell'elaborazione dello stimolo. Al contrario, l'accelerazione cardiaca è indice di un processo di inibizione corticale con rivolgimento dell'attenzione verso l'interno e minore processamento degli stimoli esterni; questo meccanismo sembra avere lo scopo di proteggere il cervello dall'elaborazione di nuovi stimoli (Lacey & Lacey, 1974). Mentre l'attività corticale riflette i processi di identificazione e riconoscimento degli stimoli a contenuto emozionale, la frequenza cardiaca rispecchia la transizione dell'organismo da un primo stato in cui i processi attentivi sono rivolti allo stimolo, ad una condizione fisiologica di preparazione all'azione (Palomba et al., 1997). Una maggiore decelerazione della frequenza cardiaca si verifica in seguito a stimoli di carattere emotivo (piacevoli e per lo più spiacevoli) rispetto a quelli neutri, riflettendo un'elaborazione percettiva intensificata di stimoli emotivamente salienti (Bradley, 2009; Winton, Putnam, & Krauss, 1984).

2.4 Correlati psicofisiologici della risposta emozionale nella depressione e nel rischio di sviluppare depressione

Di seguito, vengono presi in considerazione i più recenti studi riguardanti il processo di elaborazione emozionale in individui con depressione e in individui a rischio di sviluppare depressione. Per l'indagine dei correlati psicofisiologici della risposta emozionale in individui con rischio di sviluppare depressione sono state prese in considerazione due specifiche popolazioni: soggetti con disforia e soggetti con familiarità per la depressione. La disforia, o depressione subclinica, è una condizione caratterizzata dalla presenza di sintomi depressivi, che non incontrano i criteri per una diagnosi formale di disturbo depressivo maggiore o persistente (Frewen & Dozois, 2005; Haaga & Solomon 1993; Kendall, Hollon, Beck, Hammen & Ingram, 1987). La familiarità per la depressione, d'altra parte, si identifica nell'avere un parente di primo grado che abbia almeno un episodio depressivo attuale o pregresso (Weissman, 1993, 2016; Lieb et al., 2002).

ERPs

Una grande quantità di dati suggerisce che individui con depressione presentano una risposta neurale caratterizzata da una P300 ridotta; tale anomalia potrebbe essere associata ai deficit cognitivi della depressione che includono problemi mnemonici e difficoltà di concentrazione (Hajcak Proudfit et al., 2015). Le componenti P300 e LPP riflettono l'allocazione di risorse attentive su stimoli ambientali salienti; la distribuzione di queste risorse dipende dagli aspetti motivazionali di valenza ed *arousal* dei contenuti dello stimolo (Bradley & Lang, 2007).

La componente LPP ha una riconosciuta funzione discriminante per gli stimoli emotivamente salienti rispetto ai neutri. Pertanto, è stata particolarmente indagata nell'ambito dei disturbi depressivi come correlato psicofisiologico dei deficit di attenzione motivata verso contenuti piacevoli e/o spiacevoli (per esempio, Moretta, Dal Bò, Dell'Acqua, Messerotti Benvenuti, & Palomba, 2021; Benau et al., 2019; MacNamara, Kotov & Hajcak Proudfit, 2016; Weinberg et al., 2015; Hajcak Proudfit et al., 2015; Foti, Olvet, Klein & Hajcak Proudfit, 2010). L'indagine precoce dell'ampiezza della positività corticale tardiva in risposta a stimoli emotivamente salienti potrebbe

inoltre rappresentare un utile strumento per l'identificazione di bambini e giovani adulti a rischio di sviluppare disturbi depressivi (Hajcak Proudfit et al., 2015).

In letteratura, ad oggi, esiste un unico studio che ha riscontrato una maggiore ampiezza dell'LPP a fronte di stimoli piacevoli, ovvero un'iper-elaborazione dei contenuti piacevoli, come suggerito dai modelli cognitivi (Benau et al., 2019). D'altra parte, per quanto concerne la reattività a stimoli piacevoli, è stata rilevata una minore ampiezza dell'LPP in individui con depressione (Weinberg, May, Klonsky, Kotov & Hajcak Proudfit, 2017; MacNamara, Kotov & Hajcak Proudfit, 2016; Foti, Olvet, Klein & Hajcak Proudfit, 2010) e individui a rischio di sviluppare depressione (Kujawa, Hajcak Proudfit, Torpey, Kim & Klein, 2012), nel confronto con soggetti di controllo.

Altri studi hanno invece rilevato una minore ampiezza dell'LPP in risposta a stimoli piacevoli in individui con depressione (Klawohn et al., 2020; Grunewald et al., 2019; Weinberg et al., 2016) e a rischio di depressione (Levinson, Speed & Hajcak Proudfit, 2019), ovvero un'ipo-elaborazione dei contenuti piacevoli, rispetto agli spiacevoli. Dai risultati di questi studi risulta chiaro che la depressione è caratterizzata da deficit attentivi in risposta a stimoli ambientali salienti, e in particolare, da una ridotta attenzione verso stimoli piacevoli, piuttosto che da un'iper-elaborazione degli stimoli piacevoli; pertanto, questi risultati si pongono maggiormente in linea con l'ipotesi dell'iporeattività al contesto positivo e non supportano l'ipotesi dell'iperreattività al contesto negativo.

I medesimi paradigmi degli studi sull'elaborazione emotiva nella depressione sono stati utilizzati in alcuni studi che hanno incluso individui a rischio di sviluppare depressione, in particolare, individui con disforia. Tuttavia, tali studi, relativamente recenti e poco numerosi, restituiscono risultati poco coerenti tra loro e rispetto agli studi sulla depressione. Effettivamente, dai risultati di queste ricerche emergeva una minore ampiezza dell'LPP in risposta a stimoli sia piacevoli che spiacevoli, allineandosi più che con l'ipotesi dell'iporeattività al contesto positivo, al modello ECI, il quale postula una generale ipoattivazione dei sistemi motivazionali in individui con sintomi depressivi (Benning & Ait Oumeziane, 2017; Cavanagh & Geisler; Hill et al., 2019).

Più recentemente, Moretta e colleghi (2021) hanno riscontrato in individui con disforia, nel confronto con soggetti di controllo senza disforia, una minore ampiezza dell'LPP esclusivamente in risposta a stimoli piacevoli (figura 2.5). Questi risultati sono coerenti con la letteratura sull'elaborazione emozionale nella depressione; pertanto, una

riduzione dell'ampiezza dell'LPP a fronte di stimoli piacevoli riflette i deficit di attenzione motivata per contenuti positivi e gratificanti (Hajcak Proudfit et al., 2015). Gli stessi risultati, inoltre, confermano che l'iporeattività a stimoli positivi, e quindi un'ipoattivazione del sistema appetitivo, non è caratteristica solo della depressione ma anche della disforia (Bradley, 2009; Bylsma et al., 2008, Hajcak Proudfit et al., 2015), andando a supportare l'ipotesi dell'iporeattività al contesto positivo (Bylsma et al., 2008; Rottenberg, 2005).

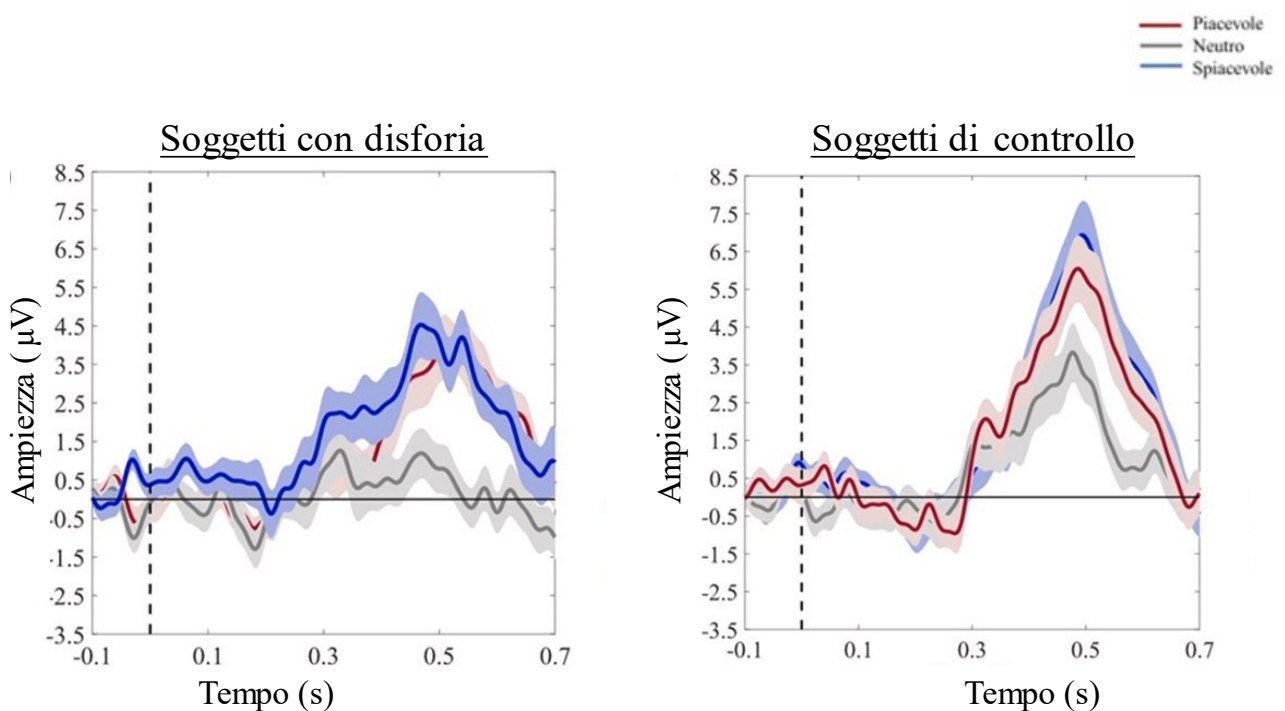


Figura 2.5. Confronto delle ampiezze medie della componente LPP (in ordinata) durante la presentazione (in ascissa il tempo espresso in secondi) di stimoli piacevoli, neutri e spiacevoli in soggetti con disforia (a sinistra) e in soggetti di controllo senza disforia (a destra). I risultati sono stati ottenuti sottoponendo i partecipanti ad un compito di visione passiva di immagini emotigene (piacevoli, neutre e spiacevoli). È possibile osservare che in entrambi i gruppi l'ampiezza della componente LPP è maggiore per gli stimoli piacevoli e spiacevoli rispetto ai neutri. Si nota, inoltre, che i partecipanti con disforia hanno mostrato una minore ampiezza in risposta agli stimoli piacevoli e neutri, rispetto agli spiacevoli (adattato da Moretta et al., 2021).

Alterazioni nella reattività neurale a fronte di stimoli emotivamente salienti, ed in particolare nell'ampiezza di P300-LPP, potrebbero rappresentare un indicatore di vulnerabilità per la depressione (Kujawa, Hajcak Proudfit, Torpey, Kim & Klein, 2012), dal momento che sono stati riscontrati sia in individui con depressione, che in individui a rischio di sviluppare un disturbo depressivo. Infatti, confrontando ERPs di campioni normativi comprendenti individui con diversi livelli di gravità dei sintomi è stato riscontrato che, sia in individui con disturbo depressivo maggiore conclamato che in bambini ad alto rischio di depressione, sono presenti deficit nel processo di elaborazione emozionale e nella sensibilità alla ricompensa (Hajcak Proudfit et al., 2015). Gotlib e colleghi (2010) hanno riscontrato che adolescenti sane a rischio di depressione, perché figlie di madri con depressione, presentavano pattern neurali nell'elaborazione cognitiva di informazioni del tutto simili a quelli delle madri; in particolare, mostravano attenzione selettiva per volti tristi, reattività disfunzionale a stimoli emotivamente salienti e deficit nell'allocazione delle risorse cognitive e di regolazione emozionale (Hammen, 2018). In generale, la relazione tra l'ampiezza della componente LPP ed eventi di vita profondamente stressanti può essere predittiva dell'insorgenza di sintomi depressivi (Levinson et al., 2018). È anche emerso che bambini che manifestano maggiore ampiezza di P300-LPP in risposta ad immagini spiacevoli hanno un rischio maggiore di incorrere in disturbi internalizzanti, come la depressione, a causa di una maggiore reattività emotiva (McLean, Van der Bergh, Baart, Vroomen & Van den Heuvel, 2020).

La depressione è anche caratterizzata da compromissione nelle fasi più tardive del processo di elaborazione emozionale (più di un secondo dalla presentazione dello stimolo). Nello specifico, l'umore depresso è stato associato alla difficoltà di disancoraggio dell'attenzione dai contenuti spiacevoli (Mogg & Bradley 1995, 2008) e questo sembrerebbe rappresentare un importante fattore di vulnerabilità per lo sviluppo e il mantenimento dei sintomi depressivi (Compton et al., 2000). Tuttavia, questi risultati rimangono da verificare in quanto sembrerebbero dipendere molto dal compito e dalla latenza dello stimolo presentato (Le Moulton & Gotlib, 2019).

Riflesso di allarme

Molti studi hanno indagato la modulazione affettiva del riflesso di allarme in individui con depressione. I risultati hanno riportato un ridotto o assente potenziamento dello startle a fronte di stimoli spiacevoli (Allen, Trinder & Brennan, 1999) (figura 2.6, barra grigia). Non solo, i sintomi depressivi sono stati anche associati ad assenza di attenuazione o addirittura potenziamento del riflesso di allarme a fronte di stimoli piacevoli (Allen et al., 1999) (figura 2.6, barra nera).

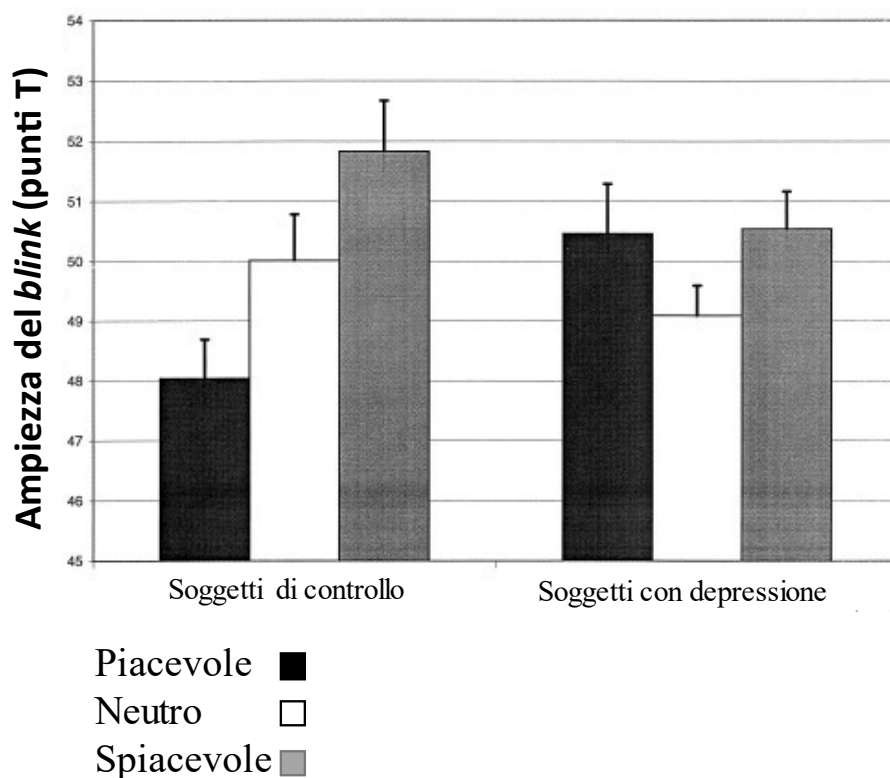


Figura 2.6 Istogramma che rappresenta la modulazione affettiva del riflesso di allarme in soggetti senza depressione (a sinistra) e con depressione (a destra) (adattato da Allen et al., 1999).

Tali risultati si pongono in accordo con il modello ECI, ovvero riflettono una generale ipoattivazione dei sistemi motivazionali in individui con depressione. Il riflesso di allarme come indice psicofisiologico funge da misura per l'inerzia disizionale che caratterizza la depressione (Bradley & Lang, 2009).

Allen e colleghi (1999) hanno riscontrato che individui con disforia mostravano il medesimo *pattern* di modulazione affettiva del riflesso di allarme dei soggetti con depressione, ovvero non mostravano potenziamento o attenuazione del riflesso di allarme a fronte di stimoli spiacevoli (Sloan & Sandt, 2010). La depressione subclinica sembrerebbe quindi caratterizzata da un'ipoattivazione del sistema motivazionale di difesa, pertanto, non viene supportata l'ipotesi di iperreattività al contesto negativo (Bylsma et al., 2008). Lo stesso tipo di risultati sono stati ottenuti a fronte di stimoli piacevoli (Allen et al., 1999; Mneime, McDermut & Powers, 2008).

Anche Messerotti Benvenuti e colleghi (2020) hanno indagato la relazione tra attenzione e disposizione affettiva in soggetti disforici, esaminando la modulazione affettiva del riflesso di allarme. Soggetti con disforia non hanno mostrato alcun incremento significativo dell'ampiezza del riflesso di allarme in risposta agli stimoli spiacevoli, mentre il gruppo di controllo mostrava il classico potenziamento affettivo dello *startle* (Messerotti Benvenuti et al., 2020). Questi risultati suggeriscono che individui con disforia sono caratterizzati da minore differenziazione nella modulazione affettiva della risposta di allarme quando sono sottoposti ad un compito di visione passiva di immagini a contenuto emotigeno, se confrontati con il gruppo di controllo (Allen et al., 1999; Mneime, McDermut & Powers, 2008, Messerotti Benvenuti et al., 2020). Queste osservazioni riflettono una generale ipoattivazione dei sistemi motivazionali nella disforia, così come nella depressione, andando a supportare il modello dell'insensibilità al contesto emozionale (Bylsma, 2008; Rottenberg, 2005).

Attività cardiaca

È stato riscontrato che individui con sintomi depressivi presentano livelli basali di frequenza cardiaca e pressione arteriosa tendenzialmente maggiori (Taylor, 2010) rispetto a individui senza depressione, anche durante il sonno (Saad et al., 2019). Inoltre, si registra una minore variabilità interbattito, la quale riflette l'equilibrio simpato-vagale sul cuore. La variabilità interbattito è una delle misure più importanti di benessere legato alla capacità dell'organismo di rispondere in maniera adattiva agli stimoli ambientali (Shaffer et al., 2014). Oltre ad essere generalmente minore nei soggetti con depressione (Beauchaine & Thayer, 2015; Koch et al., 2019), si riduce con l'età e nei pazienti cardiopatici (Cohen et al., 2000).

Come precedentemente approfondito, durante un compito di osservazione passiva di stimoli emotigeni, secondo l'ipotesi dei Lacey (1970), è prevista una maggiore decelerazione cardiaca per stimoli emotivamente salienti, che catturano l'attenzione.

Lo studio della decelerazione cardiaca è stato utilizzato per indagare i processi attentivi ed emozionali coinvolti nell'elaborazione emotiva nella depressione clinica (De Zorzi, Ranfaing, Honorè & Sequeira, 2021) e subclinica (Messerotti Benvenuti, Buodo, Dal Bò & Palomba, 2020; Moretta et al., 2021). Sebbene in numero inferiore rispetto agli studi condotti con potenziali evento-relati, e pertanto esigenti di maggiori indagini, gli studi sulla decelerazione cardiaca suggeriscono la presenza di distorsioni cognitive dipendenti dall'umore nella reattività verso contenuti spiacevoli.

Per esempio, De Zorzi e colleghi (2021) hanno constatato che la depressione si associa ad una maggiore attenzione verso stimoli spiacevoli.

Messerotti Benvenuti e colleghi (2020) hanno anche indagato la decelerazione cardiaca in individui con disforia, sottoposti ad un compito di visione passiva di immagini emotigene. Dai risultati di questo studio, è emerso che individui con disforia nelle fasi precoci del processo di elaborazione dello stimolo, mettono in atto un tentativo di evitamento e manifestano una minore motivazione a mantenere l'attenzione su stimoli spiacevoli. Tuttavia, nelle fasi tardive del processo di elaborazione presentavano prolungata decelerazione cardiaca a fronte di stimoli spiacevoli. L'incapacità di distogliere l'attenzione dagli stimoli spiacevoli è una caratteristica tipica sia della depressione clinica che subclinica e si manifesterebbe esclusivamente durante le fasi più tardive del processo di elaborazione emozionale (Messerotti Benvenuti et al., 2020).

Gli stessi risultati sono stati confermati da Moretta e colleghi (2021), che hanno spostato il focus della ricerca sulla disregolazione emotiva come fattore transdiagnostico nei disturbi depressivi. Le difficoltà nell'inibire l'elaborazione di contenuti negativi e nel controllare il loro accesso nella memoria di lavoro sono infatti associate ad importanti forme di disregolazione emotiva, soprattutto nel recupero da uno stato di umore deflesso (Gotlib & Joormann, 2010). Come è possibile osservare in figura 2.7, l'andamento della decelerazione cardiaca nei due gruppi riflette l'elaborazione emozionale solo nella fase tardiva della presentazione dello stimolo. Nella prima finestra temporale (0-3 s) i due gruppi hanno un pattern simile e, in particolare, i soggetti con disforia hanno mostrato una reattività equiparabile per gli stimoli piacevoli, spiacevoli e neutri; nella seconda finestra temporale (3-6 s) solo il gruppo con disforia ha riportato una prolungata decelerazione cardiaca in risposta a stimoli spiacevoli.

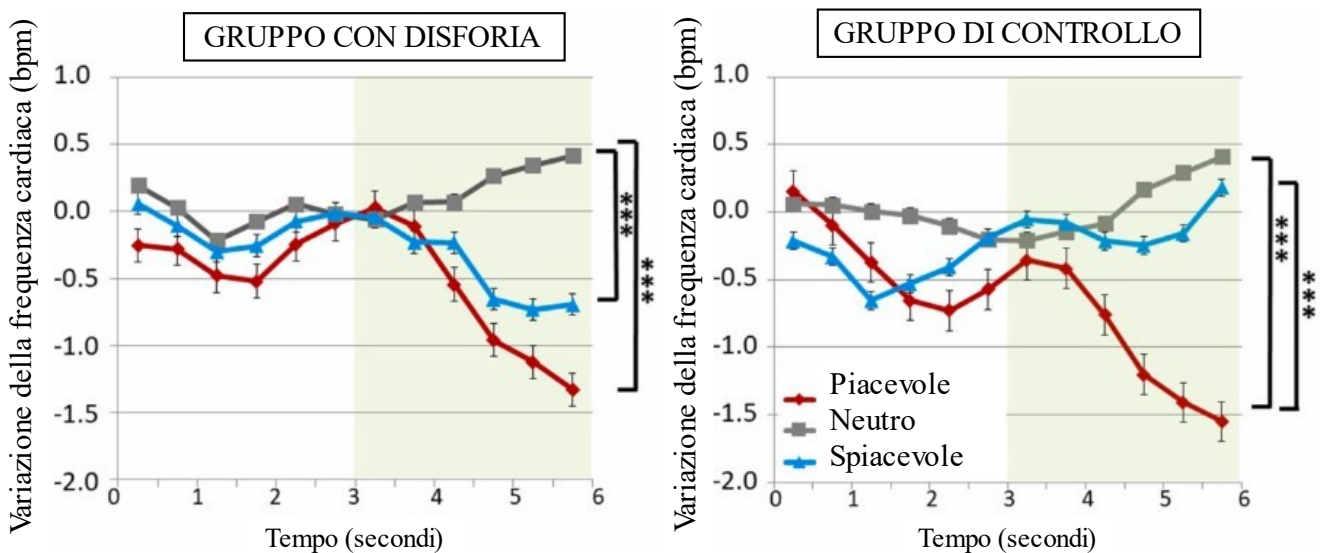


Figura 2.7 Media delle variazioni di frequenza cardiaca durante la visione passiva di immagini piacevoli, neutre e spiacevoli nel gruppo con disforia (a sinistra) e nel gruppo di controllo (a destra). $***p < ,001$ (adattato da Moretta et al., 2021).

Questi risultati sono congruenti con l'ipotesi che la disforia sia caratterizzata da una compromissione nel distogliere l'attenzione da contenuti spiacevoli nelle fasi più tardive del processo di elaborazione emozionale (Messerotti et al., 2020).

La maggiore decelerazione cardiaca in risposta a stimoli spiacevoli, che si riscontra nelle fasi più tardive dell'elaborazione emozionale, potrebbe riflettere l'attivazione della componente di evitamento del sistema motivazionale, e quindi l'inibizione della mobilitazione all'azione (Moretta et al., 2021).

In altre parole, individui a rischio di sviluppare un disturbo depressivo, ed in particolare individui con disforia, manifestano una ridotta reattività emozionale a stimoli piacevoli e spiacevoli come il risultato di una generale ipoattivazione dei sistemi motivazionali. D'altra parte, a causa della disregolazione emotiva, la depressione subclinica può essere caratterizzata da una interazione reciproca tra evitamento cognitivo e incapacità di distogliere l'attenzione da stimoli spiacevoli, che si traduce in un mantenimento dell'attenzione rivolta a contenuti spiacevoli nelle fasi più tardive della presentazione dello stimolo (Messerotti et al., 2020).

In funzione di una prospettiva diagnostica, questi risultati possono essere interpretati come una ridotta motivazione a rispondere agli stimoli ambientali, tipica dei disturbi depressivi e che si concretizza in alcuni sintomi tipici di questi stati affettivi, tra cui l'inattività, l'apatia, l'inerzia. D'altra parte, l'incapacità di distogliere l'attenzione dagli aspetti negativi di un evento costituisce un fattore di rischio e di peggioramento dei sintomi depressivi (Gotlib & Joormann, 2010), ed è correlato alla ruminazione, stile di pensiero che mantiene schemi cognitivi negativi tipici degli stati depressivi (Nolen-Hoeksema, Wisco & Lyubomirsky, 2008). In generale, deficit nel controllo dell'introspezione di informazioni negative sono tipici dell'umore depresso e sono associati a forme disadattive di regolazione emozionale (Gotlib & Joormann, 2010).

Per quanto concerne il *pattern* di risposta emozionale a fronte di stimoli emotivamente salienti in individui con familiarità per la depressione, si rendono necessari ulteriori studi, specialmente per quanto riguarda l'attività cardiaca.

PARTE SECONDA

LA RICERCA

3.1 Obiettivi e ipotesi sperimentale

Come visto nel capitolo precedente, la depressione rappresenta un disturbo mentale debilitante, che compromette fortemente il funzionamento dell'individuo, cui conseguono costi significativi per la persona e per la società. La depressione è responsabile di almeno il 70% delle ospedalizzazioni e solamente il 21% degli individui con sintomi depressivi viene adeguatamente curato (Kessler et al., 2014). Considerando il notevole impatto a livello psicologico, sociale ed economico di questo disturbo, identificare i meccanismi coinvolti nell'insorgenza e nel decorso dei sintomi depressivi, specialmente nei giovani adulti, risulta di fondamentale importanza.

Negli ultimi anni, la ricerca nell'ambito della psicologia e delle neuroscienze si è dedicata all'individuazione di fattori di vulnerabilità per la depressione. In particolare, l'obiettivo attuale è quello di favorire la promozione di interventi precoci o di prevenzione per individui a rischio di depressione, come sottolineato anche dal "Patto Europeo per la Salute Mentale e il Benessere" (OMS, 2008). In generale, le attività di promozione e prevenzione della salute mentale risultano essenziali per salvaguardare e migliorare la qualità della vita, il benessere e la produttività degli individui, delle famiglie, dei lavoratori e delle comunità, accrescendo così la forza e la resilienza della società nel suo insieme. La ricerca scientifica, coadiuvata dalla notevole evoluzione teorica e tecnologica delle neuroscienze si è focalizzata nell'identificazione di marcatori biologici coinvolti nel rischio intergenerazionale di depressione, ovvero, di specifici indicatori precoci di vulnerabilità in individui sani con familiarità per la depressione.

Le teorie e i modelli cognitivi che tentano di spiegare l'insorgenza dei disturbi depressivi sostengono che schemi autoreferenziali negativi, tipici della condizione depressiva, costituirebbero un *pattern* anormale di elaborazione cognitiva, in particolare, nel processo di elaborazione emozionale. La compromissione di tale processo si tradurrebbe, secondo i modelli cognitivi, in un'alterata allocazione di risorse cognitive verso stimoli emotivamente salienti, ovvero una iper-elaborazione dei contenuti spiacevoli ed un'ipo-elaborazione di quelli piacevoli.

In linea con i modelli cognitivi, i primi modelli affettivo-motivazionali presupponevano una maggiore tendenza dei soggetti con depressione a rispondere o reagire a stimoli di natura spiacevole. Nello specifico era stato anche riscontrato che tendevano a manifestare elevata reattività verso gli stimoli negativi, conseguentemente all'iperattivazione del sistema motivazionale di evitamento (ipotesi dell'iperreattività al contesto negativo; Rottenberg et al., 2005). Inoltre, la depressione sarebbe caratterizzata da difficoltà nel distogliere l'attenzione da contenuti negativi (Mogg & Bradley, 2005, 1998), e questo potrebbe rappresentare un importante fattore di vulnerabilità per l'insorgenza, il decorso e il mantenimento dei sintomi depressivi (Compton, 2000).

Modelli affettivo-disposizionali più recenti hanno riscontrato, come elemento centrale nella depressione, una ridotta attivazione del sistema motivazionale appetitivo (ipotesi dell'iporeattività al contesto positivo; Bylsma et al., 2008). La presenza di tale deficit nell'elaborazione cognitiva di stimoli piacevoli si traduce in una sorta di inerzia comportamentale, rilevabile, a livello clinico, attraverso l'osservazione di alcuni sintomi cardine della depressione, come l'anedonia. L'individuazione di una ridotta attenzione per contenuti piacevoli nella depressione è in linea con la matrice del Sistema a Valenza Positiva, che si inserisce all'interno del progetto *Research Domain Criteria* (RDoC).

L'ipotesi dell'iporeattività al contesto positivo è stata poi ampliata dall'ipotesi dell'insensibilità al contesto emozionale (*emotional context insensitivity* – ECI; Rottenberg et al., 2005), la quale postula che nella depressione sia presente una ridotta reattività agli stimoli emotigeni, sia piacevoli che spiacevoli, come risultato di una generale ipoattivazione di entrambi i sistemi motivazionali, quello appetitivo e quello difensivo (Bylsma et al., 2008, Rottenberg et al., 2005). È interessante notare che, la generale ipoattivazione di entrambi i sistemi motivazionali è stata riscontrata non solo in individui con depressione, ma anche in individui sani con familiarità per la depressione (Gotlib & Joormann, 2010); questo potrebbe rappresentare un importante indicatore precoce di vulnerabilità per lo sviluppo di disturbi depressivi.

Tra le misure più peculiari dell'elaborazione emozionale e dei sistemi motivazionali che ne determinano la direzione e l'intensità, vi sono le misure psicofisiologiche, le quali riflettono le modificazioni fisiologiche sottostanti i processi psicologici. La scelta di utilizzare misure psicofisiologiche si pone in linea con una delle fondamentali prerogative del progetto RDoC, ovvero l'utilizzo di un *assessment* multidimensionale, che comprenda

molteplici livelli di analisi, andando ad integrare componenti genetiche, neurobiologiche, comportamentali, ambientali ed esperienziali. Nel caso specifico di questa ricerca, volta ad indagare i processi attentivi e motivazionali implicati nel processo di elaborazione emozionale, sono state utilizzate due misure psicofisiologiche: il potenziale positivo tardivo (un potenziale evento-relato, *late positive potential* – LPP; in particolare la porzione del potenziale che si estende dalla componente P300, nella finestra temporale 400-600 ms, e che verrà da qui in poi chiamata “P300-LPP”) e la decelerazione cardiaca.

Facendo riferimento alla rassegna stilata nel capitolo precedente, una minore allocazione di risorse cognitive verso stimoli emotivamente salienti, piacevoli e spiacevoli, è stata riscontrata in individui con depressione clinica (per esempio, Benau et al., 2019; MacNamara et al., 2016; Weinberg et al., 2015; Hajcak Proudfit et al., 2015; Foti et al., 2010) e subclinica (per esempio, Moretta et al., 2021), confrontati con soggetti di controllo sani. Inoltre, è stato ipotizzato che una generale ipoattivazione dei sistemi motivazionali potrebbe contribuire allo sviluppo di depressione (Rottenberg et al., 2005).

Questa ricerca si pone l’obiettivo di analizzare, attraverso adeguate misure psicofisiologiche, le peculiarità del processo di elaborazione emozionale di stimoli emotivamente salienti, mettendo a confronto individui con familiarità per la depressione ed individui di controllo senza familiarità per la depressione.

Per quanto riguarda l’ampiezza di P300-LPP, considerando come nucleo centrale dei sintomi depressivi una ridotta sensibilità agli stimoli piacevoli e gratificanti (ipotesi dell’iporeattività al contesto positivo e modello ECI; Hill et al., 2019; Klawohn et al., 2020), e considerando i più recenti risultati sugli individui con disforia (Moretta et al., 2021), è stata formulata la prima ipotesi sperimentale di questa ricerca.

Ipotesi 1. Si è ipotizzato che individui con familiarità per la depressione mostrassero un’ampiezza di P300-LPP comparabile in risposta a stimoli piacevoli e neutri, mentre individui di controllo senza familiarità per la depressione manifestassero una maggiore ampiezza di P300-LPP in risposta a stimoli emotigeni (piacevoli e spiacevoli). Ci si aspettava, inoltre, che rispetto ai soggetti di controllo, gli individui con familiarità per la depressione presentassero una ridotta ampiezza di P300-LPP in risposta a stimoli piacevoli.

La presente ricerca si pone inoltre l’obiettivo di svolgere un’analisi esplorativa per quanto concerne l’ampiezza del picco P300-LPP a fronte di stimoli spiacevoli da parte di

individui con familiarità per la depressione. Effettivamente, i dati provenienti dalla letteratura precedente sono discordanti, in quanto, i modelli cognitivi della depressione suggeriscono che vi sia una iper-elaborazione degli stimoli spiacevoli, mentre i più recenti modelli affettivo-disposizionali suggeriscono che ve ne sia una ridotta elaborazione.

È stata poi presa in considerazione la letteratura riguardante lo studio della decelerazione cardiaca in risposta a stimoli emotivamente salienti nella depressione clinica e subclinica. Nello specifico, a partire dai più recenti risultati riscontrati su soggetti disforici (Messerotti Benvenuti et al., 2020; Moretta et al., 2021), è stata formulata la seconda ipotesi di questa ricerca.

Ipotesi 2. Si è ipotizzato che entrambi i gruppi presentassero decelerazione cardiaca maggiore in risposta a stimoli emotivamente salienti. Inoltre, si è assunto che, il gruppo con familiarità per la depressione, nelle fasi precoci di elaborazione dello stimolo, mostrasse minore decelerazione cardiaca in risposta agli stimoli piacevoli, rispetto al gruppo di controllo, e senza differenze statisticamente significative rispetto agli stimoli neutri e spiacevoli. Infine, si è ipotizzato che il gruppo con familiarità per la depressione manifestasse maggiore decelerazione cardiaca in risposta a stimoli spiacevoli rispetto ai neutri solo nelle fasi più tardive dell'elaborazione cognitiva dello stimolo, rispetto ai soggetti di controllo senza familiarità.

3.2 Materiali e metodi

3.2.1 Partecipanti

I partecipanti sono stati reclutati su base volontaria, inizialmente attraverso la diffusione di un *link* contenente due questionari da compilare online nella piattaforma Google Drive, previa lettura e accettazione di un primo consenso informato: il *Beck Depression Inventory – II* (BDI-II) e il *Family History Screen* (FHS); venivano anche richieste alcune informazioni anagrafiche utili esclusivamente al successivo contatto e al confronto con i criteri di inclusione. Si includevano nello studio individui dai 18 ai 30 anni, con un punteggio al BDI-II inferiore a 12 e si distinguevano soggetti con o senza familiarità per la depressione, attraverso i risultati del FHS.

Successivamente, i soggetti idonei venivano ricontattati per partecipare alla ricerca presso il Laboratorio di Psicofisiologia del Dipartimento di Psicologia Generale, Università degli Studi di Padova. In totale, hanno partecipato alla ricerca 67 partecipanti, di cui 35 con familiarità e 32 senza familiarità per la depressione. Come è possibile osservare nella tabella 3.1 i due gruppi sperimentali non differivano rispetto al sesso ($p = ,99$).

Tabella 3.1 Composizione dei gruppi sperimentali in termini di distribuzione per sesso.

	Gruppo con familiarità	Gruppo di controllo
Totale	35	32
Maschi	10	9
%Maschi	28,57%	28,13%
Femmine	25	23
%Femmine	71,43%	71,87%

I due gruppi non differivano significativamente in termini di età ($p = ,19$), livello di istruzione ($p = ,07$) e punteggio al BDI-II ($p = ,67$). Le principali caratteristiche dei due campioni sono riassunte in tabella 3.2.

Tabella 3.2 Caratteristiche dei gruppi.

	FAMILIARITA'	CONTROLLO	<i>p-value</i>
Età (media/dev.standard)	21,91 / ($\pm 3,21$)	20,90 ($\pm 3,09$)	0,19
Livello di istruzione (media/dev.standard)	16,05 ($\pm 2,61$)	15,12 ($\pm 1,38$)	0,07
BDI-II (media/dev.standard)	5,37 ($\pm 3,43$)	5,03 ($\pm 3,20$)	0,67

In laboratorio, i soggetti sono stati sottoposti ad un'ulteriore fase di accertamento che aveva lo scopo di confermare le informazioni ottenute dai questionari online e di assegnare i partecipanti al gruppo di controllo (senza familiarità) o al gruppo con familiarità per la depressione. Questa fase prevedeva la somministrazione di due interviste semistrutturate: la *Structured Clinical Interview for DSM-5 Clinical Version* (SCID-5-CV) e il FHS. Successivamente, si accertava con un'intervista *ad-hoc* lo stato di salute dei partecipanti reclutati, i quali non dovevano essere affetti da patologie cardiache o neurologiche e non dovevano aver assunto alcun tipo di sostanza psicotropa.

Tutti i partecipanti hanno letto, compreso e firmato il consenso informato. Questa ricerca è stata svolta in accordo con la Dichiarazione di Helsinki per la ricerca con soggetti umani (Associazione Medica Mondiale, *World Medical Association* – WMA, ottobre 2013) ed è stata approvata dal Comitato Etico per la Ricerca Psicologica, area 17, Università degli Studi di Padova (protocollo n° 3712).

I soggetti sono stati ricompensati per la partecipazione alla ricerca con un contributo di €13.

3.2.2 Misure psicologiche

Nelle fasi preliminari della ricerca sono state utilizzate due interviste semistrutturate e un questionario di autovalutazione.

Beck Depression Inventory-II (BDI-II) (Beck, Brown & Steer, 1996; Ghisi, Flebus, Montano, Sanavio & Sica, 2006). Il BDI-II è un questionario self-report costituito da 21 item, che restituisce un punteggio totale e due punteggi relativi all'area somatico-affettiva e all'area cognitiva (Beck et al., 1996). È possibile rispondere ad ognuno degli item attraverso un punteggio su scala Likert a quattro punti (0-3). Il punteggio totale si colloca può variare da 0 a 63 punti (Beck et al., 1996). Nella versione italiana del BDI-II il punteggio di *cut-off* per il riconoscimento della presenza o assenza di disturbi depressivi, e se presenti di quale entità, all'interno della popolazione italiana, è un punteggio pari a 12 (Ghisi et al., 2006).

Family History Screen (FHS) (Weissman et al., 2000). È un'intervista semistrutturata che consente di valutare la presenza di disturbi psichiatrici nei parenti di primo grado del soggetto che si sottopone all'intervista. È composta da 17 domande in cui si valutano la storia psichiatrica di genitori, fratelli, sorelle o figli dell'intervistato. Nello specifico, gli item riguardano la presenza attuale o pregressa di sintomi concernenti episodi di depressione maggiore, disturbi d'ansia, disturbo bipolare e ideazione suicidaria. Nella fase di reclutamento di questa ricerca, il FHS è stato adattato come questionario *self-report* al fine di poter essere somministrato inizialmente online e successivamente dal vivo, attraverso la guida di uno psicologo adeguatamente addestrato. Per determinare l'effettiva familiarità per la depressione, il partecipante doveva dichiarare di avere almeno un parente di primo grado (genitori o fratelli) con sintomatologia depressiva attuale o pregressa della durata di almeno due settimane. La familiarità è stata operazionalizzata considerando una risposta positiva all'*item 7* (“*Qualcuno dei familiari indicati si è mai sentito triste o depresso per la maggior parte della giornata per almeno due settimane?*”) o all'*item 8* (“*Qualcuno dei familiari indicati ha mai avuto periodi in cui si è sentito stanco, con meno energie e meno interessato alle attività abituali per almeno due settimane?*”) del FHS per almeno un parente di primo grado (ad es., Bistricky et al., 2015; Watters et al., 2019).

Structured Clinical Interview for DSM-5 Clinical Version (SCID-5-CV) (First, Williams, Karg & Spitzer, 2017). La versione italiana del modulo A (modulo dei disturbi dell'umore) della SCID-5-CV è stata somministrata come strumento affidabile per escludere individui con disturbo depressivo maggiore, disturbo depressivo persistente o disturbo bipolare. È stata somministrata da uno psicologo esperto nell'utilizzo dello strumento. Si tratta di un'intervista semistrutturata basata sui criteri diagnostici del DSM-5.

3.2.3 Registrazione psicofisiologica

L'acquisizione dei dati fisiologici è stata effettuata utilizzando il *software* eego™ e un amplificatore eego (ANT Neuro, Enschede, Paesi Bassi).

L'elettroencefalogramma (EEG) è stato registrato utilizzando un'apposita cuffia elastica con 32 elettrodi di stagno disposti secondo il Sistema 10-20 (Fp1, Fpz, Fp2, F7, F3, Fz, F4, F8, FC5, FC1, FC2, FC6, T7, C3, Cz, C4, T8, CP5, CP1, CP2, CP6, P7, P3, Pz, P4, P8, POz, O1, Oz, O2, e M1 - M2 [mastoidi]), e con CPz come riferimento *online*. Il montaggio era monopolare; le mastoidi sono state scelte come siti di riferimento *offline*. La cuffia è stata posizionata sullo scalpo di ogni soggetto seguendo la dislocazione standardizzata degli elettrodi del Sistema Internazionale 10-20 (Jasper, 1958). Per eliminare dall'EEG gli artefatti oculari (*blink*) è stato registrato anche l'elettroculogramma (EOG), con montaggio bipolare. Le coppie di elettrodi sono state posizionate rispettivamente sopra e sotto l'occhio destro e nella parte esterna delle commessure palpebrali (*canthi*) di entrambi gli occhi. L'impedenza di ogni elettrodo è stata mantenuta al di sotto di 10 kΩ. I segnali elettroencefalografici ed elettroculografici sono stati amplificati, filtrati con un filtro passa-banda (0,3-40 Hz) e campionati a 1000 Hz.

L'elettrocardiogramma (ECG) è stato registrato utilizzando elettrodi di superficie di argento rivestiti da cloruro di argento (Ag/AgCl) disposti sul torace del partecipante, secondo la II configurazione di Eithoven modificata (con il polo positivo posizionato a livello del quinto spazio intercostale). Per l'applicazione degli elettrodi sono stati usati dei dischetti biadesivi che venivano fatti aderire alla cute solo successivamente alla pulizia con soluzione alcolica e dermoabrasione con apposita pasta (*NeuPrep*). Il segnale ECG è stato amplificato, filtrato con un filtro passa-banda (0,3-100 Hz) e salvato su un

computer *Core 2 Quad*. L'ECG è stato campionato a 1000 Hz e l'impedenza degli elettrodi è stata mantenuta al di sotto di 5 Ω .

3.2.3 Compito di visione passiva e procedura sperimentale

Prima della sessione sperimentale, era richiesto ai partecipanti di non fare uso di alcol entro le 24 ore precedenti e di evitare il consumo di caffeina e nicotina il giorno dell'appuntamento. In laboratorio, ogni soggetto è stato accolto e fatto accomodare in una stanza adibita per la lettura e accettazione del consenso informato e la conseguente somministrazione delle interviste semistrutturate SCID-5-CV e FSH.

I soggetti idonei a partecipare allo studio venivano poi fatti accomodare in una poltrona posta davanti allo schermo di un computer e collocata all'interno di una stanza scarsamente illuminata, acusticamente ed elettricamente isolata. Dopo il montaggio degli elettrodi e un tempo di tre minuti di registrazione a riposo, il partecipante osservava sei *trial* di prova, che includevano la presentazione di due immagini a valenza positiva, due a valenza negativa e due neutre. Per ottenere un segnale quanto più preciso e privo di artefatti, è stato richiesto a ogni soggetto di rilassarsi e di rimanere fermo per la durata dell'intera registrazione, senza incrociare le gambe e cercando di evitare di digrignare i denti. Era richiesto anche di mantenere fisso lo sguardo sulla croce di fissazione e di evitare di parlare. Questi passaggi sono stati effettuati prima del compito di visione passiva di immagini emotigene, che consiste nell'osservazione passiva di stimoli emotivamente salienti, piacevoli, spiacevoli, e neutri, cui sono stati sottoposti i soggetti.

Il compito di visione passiva ha previsto la presentazione di 72 immagini a colori digitalizzate (600 × 800 pixel), suddivise in tre categorie: 24 piacevoli (per esempio, immagini di coppie di situazioni erotiche o immagini dell'ambito sportivo), 24 neutre (per esempio, volti con espressioni neutre e oggetti domestici) e 24 spiacevoli (per esempio, immagini minacciose di attacco da parte di altri uomini o animali). Le immagini permanevano sullo schermo per 6000 ms ciascuna, seguendo una sequenza semi-randomizzata (cioè non venivano mostrati consecutivamente stimoli con medesima valenza). Ogni immagine era preceduta da un intervallo di 3000 ms, durante il quale veniva presentata una croce di fissazione bianca posta al centro dello schermo.

Gli stimoli sono stati selezionati dall'*International Affective Picture System* (IAPS), una raccolta standardizzata di immagini che permette di indurre stati emozionali in

contesti di indagine sperimentale (Lang et al., 2008). Nello specifico, sono state scelte immagini piacevoli e spiacevoli altamente salienti (Bradley et al., 2001).

Una volta terminato il compito di visione passiva, ai partecipanti sono state presentate 36 immagini già osservate nella fase precedente (12 per ciascuna condizione emozionale). Per ognuna delle 36 immagini presentate, è stato richiesto di esprimere il grado auto-percepito di valenza (da massimamente spiacevole a massimamente piacevole) e *arousal* (da massimamente attivato a massimamente inattivato), utilizzando una versione computerizzata delle scale di valenza e *arousal* a 9 punti del *Self Assessment Manikin* (SAM), uno strumento visuo-analogico, originariamente ideato da Bradley & Lang (1994), da somministrate dopo la presentazione delle immagini IAPS (figura 3.1).

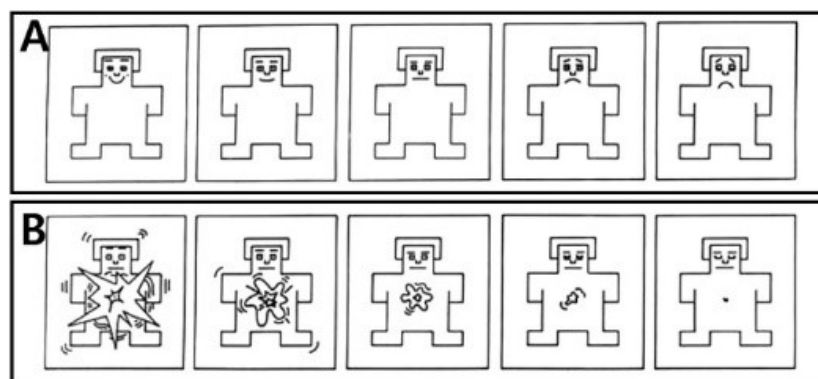


Figura 3.1 *Self Assessment Manikin* (SAM) per la valutazione di valenza e arousal autopercepiti (da Bradley & Lang, 1994).

Infine, i partecipanti sono stati sottoposti a una breve procedura di *debriefing* che comprendeva la compilazione di un secondo consenso informato, in cui veniva rivelato il gruppo sperimentale di appartenenza, e del modulo per il compenso. In questa fase era ribadita ai partecipanti la possibilità di rivolgersi agli sperimentatori per qualsiasi curiosità riguardante l'obiettivo della ricerca e l'eventuale condizione di familiarità per la depressione.

L'intera procedura aveva una durata totale di circa 90 minuti.

3.2.4 Riduzione dei dati psicofisiologici

La riduzione dei segnali psicofisiologici ha previsto diversi passaggi.

In primo luogo, i dati EEG sono stati sottocampionati a 500 Hz. Dopo la registrazione, attraverso EEGLAB toolbox (Delorme & Makeig, 2004), i dati sono stati riferiti ai complessi mastoidei elettricamente collegati. Ulteriori analisi sono state eseguite con il programma Brainstorm (Tadel et al., 2011). L'EEG è stato filtrato offline con un filtro passa-banda di 0,3-30 Hz e corretto manualmente per gli artefatti oculari (*blink*) tramite l'analisi delle componenti indipendenti (*independent component analysis* – ICA). L'EEG è stato quindi segmentato in epoche da 6000 ms (3000 ms prima e 3000 ms dopo l'inizio dello stimolo). Ogni epoca è stata corretta rispetto alla *baseline* sottraendo il voltaggio medio registrato prima della presentazione dello stimolo tra -250 ms e -50 ms. Quindi, le epoche EEG sono state controllate visivamente per i movimenti oculari e altri artefatti ed è stata esclusa ogni porzione di dati contenente artefatti residui superiori a $\pm 70 \mu\text{V}$ (picco-picco). Il rifiuto dell'artefatto ha portato a un'accettazione media \pm DS di $21,9 \pm 2,2$ stimoli piacevoli, $21,4 \pm 2,4$ stimoli neutri e $21,7 \pm 2,8$ stimoli spiacevoli nel gruppo familiarità per la depressione e $21,4 \pm 2,4$ stimoli piacevoli, $22,0 \pm 2,5$ stimoli neutri e $21,8 \pm 2,4$ stimoli spiacevoli nel gruppo di controllo. Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative tra gruppi/condizioni emotive rispetto al livello medio di accettazione (tutti i $ps > ,20$). Secondo la letteratura (Cuthbert et al., 2000; Luck, 2014; Schupp et al., 2004, 2007) e la visualizzazione del *grand-average* delle forme d'onda, i picchi e le latenze degli ERPs sono stati calcolati nella finestra temporale di 400-600 ms per P300-LPP in F3, Fz, F4, C3, Cz, C4, P3, Pz, P4.

L'ECG è stato analizzato offline nella finestra temporale compresa tra 2000 ms prima della presentazione dell'immagine (registrazione *baseline*) e 6000 ms dopo la presentazione dello stimolo utilizzando il software Biopac Acqknowledge 5.0 (Biopac Systems Inc., USA). Un trigger digitale che rileva le onde R è stato applicato al segnale ECG per ottenere gli intervalli R-R, corrispondenti all'inverso della frequenza cardiaca. I dati sono stati quindi analizzati visivamente e sei partecipanti del gruppo con familiarità per la depressione sono stati esclusi a causa di artefatti nel segnale ECG. I dati sono stati ridotti offline in intervalli di mezzo secondo in base al criterio della media armonica (Graham, 1980), utilizzando il software Matlab KARDIA (MathWorks Inc., Natick, MA,

USA). La decelerazione della frequenza cardiaca è stata ottenuta sottraendo ciascun valore della frequenza cardiaca da quello di *baseline*.

3.2.5 Analisi dei dati

Per l'analisi delle valutazioni self-report di valenza e *arousal*, ottenute dal SAM, sono stati utilizzati modelli lineari misti con intercetta individuale casuale (*linear mixed-effect models*, LMMs; Bates, Maechler, Bolker, & Walker, 2014), mantenendo valenza e *arousal* come variabile dipendente, Categoria emozionale (immagini piacevoli, neutre e spiacevoli) e Gruppo (individui con e senza familiarità per la depressione [FAM/CONT]) come fattori fissi.

Anche per l'analisi dei dati EEG e ECG, sono stati condotti LMMs. Nello specifico, per l'analisi del segnale EEG, il LMM prevedeva come variabile dipendente l'ampiezza media del picco P300-LPP in risposta agli stimoli emozionali e come variabile indipendente i seguenti fattori fissi: Gruppo (individui con e senza familiarità per la depressione [FAM/CONT]), Categoria emozionale (immagini piacevoli, neutre e spiacevoli), Area (frontale [F3, Fz, F4], centrale [C3, Cz, C4], parietale [P3, Pz, P4]), lateralità (sinistra [F3, C3, P3], mediana [Fz, Cz, Pz], destra [F4, C4, P4]) e le loro interazioni.

Per l'analisi del segnale ECG, il LMM prevedeva come variabile dipendente la decelerazione cardiaca media e come variabile indipendente l'interazione di tre fattori fissi: Categoria emozionale (immagini piacevoli, spiacevoli e neutre), Gruppo (individui con e senza familiarità per la depressione [FAM/CONT]) e Tempo (0-3 s e 3-6 s). I gradi di libertà al denominatore per il test F sono stati stimati secondo il metodo Satterthwaite e Kenward-Roger (Kuznetsova, Brockhoff & Christensen, 2017).

Tutte le analisi statistiche sono state condotte attraverso i *software* R (versione 4.0.3; R Core Team, 2020) e MATLAB (versione R2021b; The MathWorks, 2021).

3.3 Risultati

Risultati SAM

L'effetto principale "Categoria emozionale" era statisticamente significativo per le valutazioni sia della valenza ($p < ,001$), che dell'*arousal* ($p < ,001$). I partecipanti hanno riportato maggiore spiacevolezza e attivazione a fronte immagini a contenuto spiacevole, rispetto alle immagini piacevoli e neutre; inoltre, hanno riportato maggiore piacevolezza e attivazione per le immagini a contenuto piacevole, rispetto alle immagini neutre (tutti i valori $p < ,001$). Non sono invece stati riscontrati effetti significativi in merito al fattore Gruppo e all'interazione Gruppo \times Categoria emozionale ($ps > ,05$). Le statistiche descrittive sono riportate nella tabella 3.3.

Tabella 3.3 Statistiche descrittive svolte sui risultati del SAM e suddivise per gruppi sperimentali.

<i>Valutazioni self-report</i>	Gruppo sperimentale (FAM)			Gruppo di controllo (CONT)		
	n = 35 (-1)			n = 32 (-1)		
	<i>Piacevoli</i>	<i>Neutre</i>	<i>Spiacevoli</i>	<i>Piacevoli</i>	<i>Neutre</i>	<i>Spiacevoli</i>
Valenza	6,6 \pm 0,9	5,3 \pm 0,8	2,8 \pm 0,9	6,6 \pm 0,9	5,3 \pm 0,7	2,8 \pm 0,9
Arousal	5,0 \pm 1,8	2,2 \pm 1,3	5,7 \pm 1,6	5,0 \pm 1,8	2,1 \pm 1,3	5,7 \pm 1,6

P300-LPP

Le analisi condotte sull'ampiezza del picco P300-LPP (400-600 ms) (figura 3.2) hanno riscontrato un effetto significativo dei fattori Area (Chisq = 774,32; $p < ,001$), Categoria emozionale (Chisq = 141,76; $p < ,001$) e Gruppo (Chisq = 5,42; $p = ,02$). Gli effetti principali della Categoria emozionale e del Gruppo sono stati qualificati dall'interazione Categoria emozionale \times Gruppo (Chisq = 48,46; $p < ,001$).

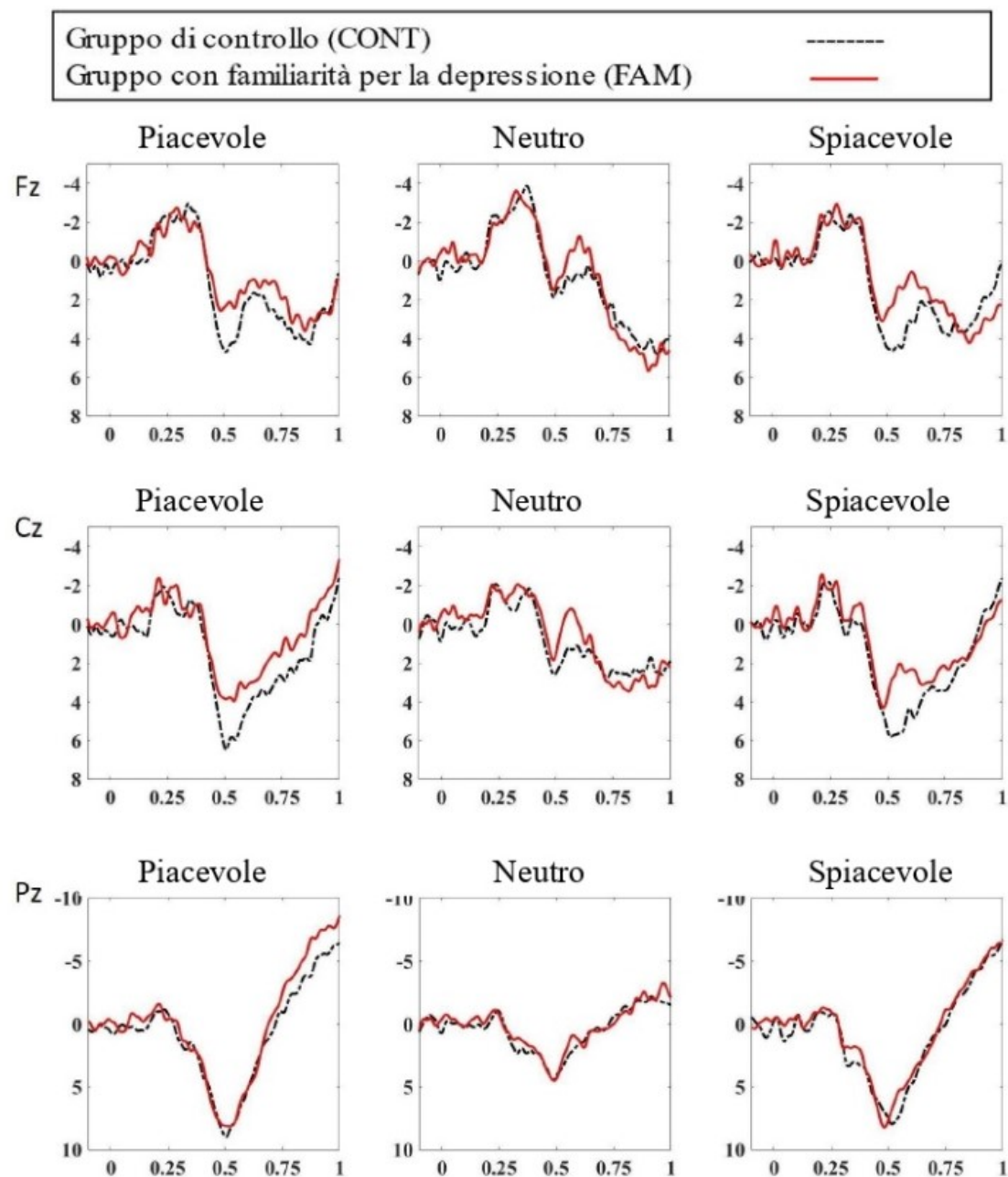


Figura 3.2 Grand-Average delle forme d'onda degli ERPs registrati in Fz, Cz, e Pz, in risposta a stimoli piacevoli, neutri e spiacevoli in individui con e senza familiarità per la depressione. In ogni grafico, nell'asse delle ascisse è stato riportato il tempo (s); nell'asse delle ordinate è stata riportata l'ampiezza (μV).

L'ampiezza media del picco P300-LPP mostrata dal gruppo di controllo era maggiore in risposta a stimoli piacevoli e spiacevoli, rispetto agli stimoli neutri ($p < ,001$; figura 3.3). Non sono invece emerse differenze significative nella visione di immagini piacevoli rispetto alle spiacevoli ($p = ,45$). Diversamente, il gruppo con familiarità per la depressione ha mostrato un'ampiezza media del picco P300-LPP maggiore durante la visione di immagini spiacevoli rispetto alle neutre; è infatti emersa una differenza significativa nella reattività a stimoli spiacevoli rispetto ai neutri ($p = ,002$; figura 3.3). D'altra parte, non sono emerse differenze statisticamente significative nell'ampiezza del picco P300-LPP confrontando la visione di stimoli piacevoli e neutri e di stimoli spiacevoli e piacevoli ($p > ,05$).

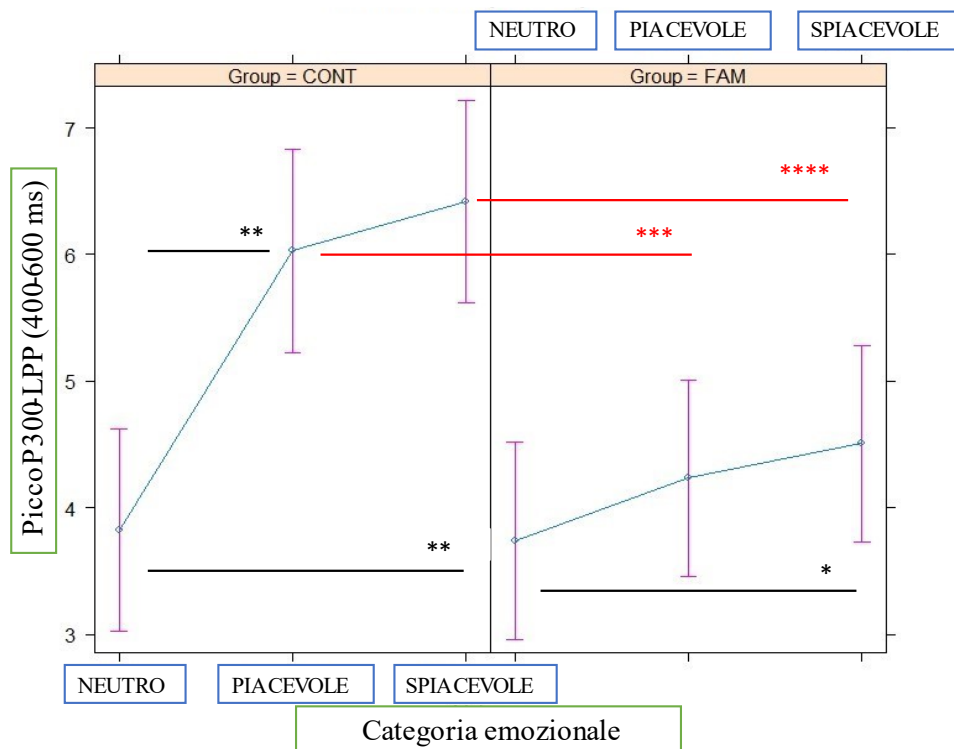


Figura 3.3 Grafico che descrive l'effetto dell'interazione Categoria emozionale \times Gruppo. Sull'asse delle ascisse è possibile osservare le tre possibili categorie emozionali di stimoli presentati; sull'asse delle ordinate è stata riportata l'ampiezza media del picco P300-LPP (400-600 ms). In questo grafico è possibile osservare il confronto tra gruppi sperimentali (FAM e CONT) nella risposta evento-relata, definita dal picco di P300-LPP, ad immagini emotivamente salienti. * $p = ,002$ ** $p < ,001$ *** $p = ,02$ **** $p = ,01$

Confrontando i due gruppi sperimentali, sono emerse differenze statisticamente significative riguardanti l'ampiezza media di P300-LPP in risposta agli stimoli piacevoli ($p = ,02$) e spiacevoli ($p = ,01$); i soggetti del gruppo con familiarità per la depressione mostravano una minore positività corticale in risposta a immagini piacevoli e spiacevoli rispetto ai soggetti del gruppo di controllo (figura 3.3). Per quanto riguarda l'ampiezza del picco P300-LPP per gli stimoli neutri non sono emerse differenze statisticamente significative tra i gruppi sperimentali ($p = 1,00$).

Decelerazione cardiaca

Sono emersi effetti statisticamente significativi per i fattori Categoria emozionale ($F_{2,1940}=101,13; p = 0,25$), Tempo ($F_{1,10} = 7,26; p = ,02$) e Gruppo ($F_{1,57} = 1,37; p = ,25$). Inoltre, sono risultate statisticamente significative le interazioni tra questi fattori (Categoria emozionale \times Tempo [$F_{2,1940} = 22,28; p < ,001$], Gruppo \times Categoria emozionale [$F_{2,1940} = 15.14; p < .001$]). Le interazioni tra i fattori fissi sono state ulteriormente qualificate da dall'interazione statisticamente significativa Gruppo \times Categoria emozionale \times Tempo ($F_{2,1940} = 22,28; p < ,001$).

Nella finestra temporale 0-3 s, nel gruppo di controllo è stata riscontrata una maggiore decelerazione cardiaca durante la visione di immagini piacevoli, rispetto alle immagini spiacevoli ($p = ,003$) e neutre ($p < ,001$); d'altra parte, nel gruppo con familiarità per la depressione, non sono state osservate differenze statisticamente significative di decelerazione cardiaca in risposta a stimoli piacevoli, spiacevoli e neutri. Non si sono poi osservate differenze statisticamente significative di decelerazione cardiaca tra i gruppi, in risposta ad immagini piacevoli, neutre e spiacevoli ($ps > ,73$).

Nella finestra temporale 3-6 s, entrambi i gruppi hanno mostrato una maggiore decelerazione cardiaca durante la visione di immagini piacevoli rispetto alle immagini spiacevoli e neutre ($ps < ,001$) (figura 3.4). È interessante notare che nel gruppo con familiarità per la depressione, ma non nel gruppo di controllo, la decelerazione cardiaca era maggiore in risposta a stimoli spiacevoli, rispetto agli stimoli neutri ($p < ,001$). Inoltre, in risposta a stimoli spiacevoli, si riscontra una maggiore decelerazione cardiaca nel gruppo con familiarità per la depressione, rispetto al gruppo di controllo ($p = ,016$).

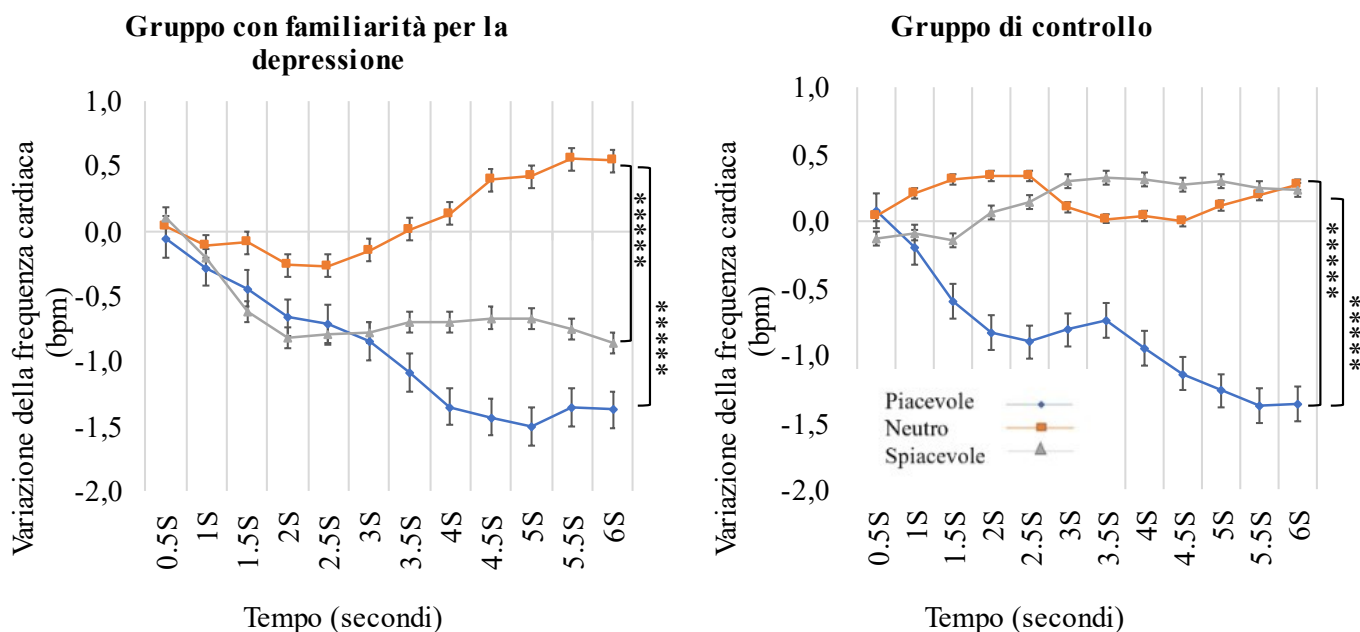


Figura 3.4 Variazione media della frequenza cardiaca durante la visione di immagini piacevoli, neutre e spiacevoli nel gruppo di controllo, senza familiarità per la depressione (CONT) e nel gruppo con familiarità per la depressione. In ascissa sono riportati i valori temporali (0-6s), in ordinata le variazioni di decelerazione cardiaca espressa in battiti per minuto (bpm). ***** $p < ,001$

Inoltre, confrontando le risposte di decelerazione cardiaca dei due gruppi sperimentali, nella prima (0-3 s) e nella seconda (3-6 s) finestra temporale, si riscontra una differenza statisticamente significativa nella reattività a stimoli piacevoli, rispetto agli stimoli neutri e spiacevoli, sia nel gruppo di controllo ($p < ,001$), che nel gruppo con familiarità per la depressione ($p = ,002$). In entrambi i gruppi sperimentali, infatti, la variazione di decelerazione cardiaca in risposta a stimoli piacevoli era maggiore nella seconda finestra temporale.

3.4 Discussione e conclusioni

È stato ampiamente dimostrato che la vulnerabilità per la depressione è costituita da molteplici fattori di rischio che interagiscono tra loro (per esempio, Beck & Bredeimer, 2016) dando luogo alla manifestazione del disturbo. Sebbene si riscontri un certo grado di ereditarietà dei disturbi depressivi (37% per il disturbo depressivo maggiore [Sullivan, 2000] e 69% di concordanza tra gemelli omozigoti [Carlson, 2014]), il tentativo di individuare un unico endofenotipo che racchiuda il rischio intergenerazionale di depressione ha restituito risultati non del tutto coerenti. È necessario, infatti, tenere conto che, secondo l'epigenetica, i fattori di rischio geneticamente ereditabili vanno considerati, come parte della vulnerabilità per la depressione, solamente nella loro interazione con i fattori di rischio ambientali.

Tra le diverse modalità adottate per l'indagine dei fattori di vulnerabilità per la depressione, una delle più utilizzate consiste nel confrontare individui con e senza familiarità per la depressione. La familiarità per la depressione rappresenta il principale fattore di vulnerabilità per lo sviluppo di un disturbo depressivo (Weissman, 1993, 2016) e racchiude in sé sia fattori genetici che ambientali di rischio per la depressione. La maggiore probabilità di sviluppare un disturbo depressivo per figli di genitori con depressione sembrerebbe essere imputabile, in parte, all'ereditarietà genetica ma anche e soprattutto, all'esposizione precoce all'umore, alle cognizioni e ai comportamenti del parente depresso, nonché ad un contesto ambientale stressante (Goodman e Gotlib 1999, 2007; Goodman, 2020).

Questa ricerca è stata condotta con lo scopo di indagare i processi affettivo-motivazionali in soggetti sani con familiarità per la depressione, in quanto fortemente a rischio di sviluppare un disturbo depressivo.

È comprovato che alcuni indici psicofisiologici, come i potenziali evento-relati e la frequenza cardiaca, sottendono processi affettivo-motivazionali in risposta a stimoli emotigeni. In particolare, componenti tardive dei potenziali evento-relati, come P300-LPP, costituiscono un valido strumento per misurare la risposta emozionale (Hajcak Proudfit & Foti, 2020; Weinberg et al., 2015). D'altro canto, la decelerazione cardiaca sottende l'allocazione di risorse attentive verso un determinato stimolo, dal momento che consente una maggiore attivazione corticale (Lacey & Lacey 1974). Inoltre, Palomba e colleghi (1997) hanno specificato che l'attività corticale riflette processi di identificazione

e riconoscimento degli stimoli a contenuto emozionale, mentre la frequenza cardiaca rispecchierebbe la transizione dell'organismo da un primo stato in cui i processi attentivi sono rivolti alle caratteristiche salienti dello stimolo, ad una condizione fisiologica di preparazione all'azione (Palomba et al., 1997). Pertanto, in quanto correlati psicofisiologici funzionali allo scopo della ricerca sono state indagate la componente P300-LPP e la decelerazione cardiaca in partecipanti con e senza familiarità per la depressione, sottoposti a un compito di visione passiva di immagini emotivamente salienti, piacevoli, neutre e spiacevoli.

In linea con la prima ipotesi di questa ricerca, formulata sulla base di precedenti risultati riguardanti i processi affettivo-motivazionali nella depressione clinica (per esempio, Benau et al., 2019; MacNamara et al., 2016; Weinberg et al., 2015; Hajcak Proudfit et al., 2015; Foti et al., 2010) e subclinica (per esempio, Moretta et al., 2021), è stato riscontrato che gli individui con familiarità per la depressione mostrano ampiezze di P300-LPP pressoché simili a fronte di stimoli piacevoli e neutri. Questo risultato si allinea con l'ipotesi dell'iporeattività al contesto positivo (Bylsma et al., 2008), secondo cui alla base dei sintomi depressivi ci sarebbe un'ipoattivazione del sistema motivazionale appetitivo. Inoltre è emerso che, rispetto al gruppo di controllo, il gruppo con familiarità per la depressione mostra picchi di positività corticale tardiva di ampiezza inferiore in risposta a stimoli piacevoli e spiacevoli. I risultati ottenuti confrontando i gruppi sperimentali si allineano in parte con i postulati del modello ECI (Rottenberg et al., 2005), secondo i quali alla base dei sintomi depressivi ci sarebbe un'iporeattività a stimoli emotivamente salienti sia piacevoli che spiacevoli, riflettendo una generale ipoattivazione di entrambi i sistemi motivazionali, aversivo e appetitivo. Picchi di P300-LPP di minore ampiezza corrisponderebbero a una minore attenzione rivolta a stimoli salienti ("attenzione motivata", Bradley & Lang, 2007). Una riduzione prolungata della positività corticale in risposta a stimoli a contenuto emozionale potrebbe riflettere un deficit nell'allocazione delle risorse cognitive nei processi attentivi e motivazionali (Weinberg et al., 2015; Hajcak Proudfit, 2015).

La decelerazione cardiaca ha la funzione di favorire l'attivazione corticale per facilitare l'incorporazione della valenza di uno stimolo (Lacey & Lacey, 1974). Una maggiore decelerazione cardiaca è stata associata a una maggiore attenzione motivata rivolta a stimoli emotivamente salienti in compiti di natura passiva (Bradley & Lang,

2007). Sulla base della letteratura precedente concernente la depressione clinica e subclinica ci si aspettava che soggetti con familiarità per la depressione mostrassero un *pattern* di reattività cardiaca in risposta a stimoli emotivamente salienti simile a quella riscontrata in soggetti con disforia (Moretta et al., 2021; Messerotti et al., 2020). In linea con la seconda ipotesi di questa ricerca è stato riscontrato che, durante la visione passiva di immagini standardizzate, nella prima finestra temporale (0-3 s), il gruppo con familiarità per la depressione mostrava variazioni di frequenza cardiaca comparabili a fronte di stimoli piacevoli, neutri e spiacevoli; mentre, il gruppo di controllo manifestava una maggiore decelerazione cardiaca in risposta a stimoli piacevoli, rispetto a stimoli neutri e spiacevoli. Inoltre, nella seconda finestra temporale (3-6 s), solo gli individui con familiarità per la depressione hanno mostrato una decelerazione cardiaca prolungata in risposta a stimoli spiacevoli rispetto a quelli neutri. I risultati hanno confermato che l'andamento della decelerazione cardiaca nei due gruppi differiva in funzione del tipo di stimolo presentato (Categoria emozionale).

Individui con familiarità per la depressione rispondono a stimoli piacevoli con una minore positività corticale tardiva e una minore decelerazione cardiaca nelle fasi precoci della presentazione dello stimolo (finestra temporale 0-3 s). Integrando tali risultati si configura un *pattern* psicofisiologico che riflette l'ipoattivazione del sistema motivazionale appetitivo, pertanto, questi risultati si allineano con l'ipotesi dell'iporeattività al contesto positivo.

È stato anche riscontrato che soggetti con familiarità per la depressione presentano una maggiore positività corticale tardiva in risposta a stimoli spiacevoli, rispetto a neutri e piacevoli. Questo *pattern* di risposta neurale sottenderebbe una maggiore attenzione rivolta a stimoli spiacevoli, rispetto ai piacevoli e ai neutri. Tuttavia, se confrontati con il gruppo di controllo, individui con familiarità per la depressione mostrano una minore ampiezza di P300-LPP in risposta a stimoli spiacevoli. Tali risultati corroborano l'ipotesi dell'iporeattività al contesto positivo, ma, tenendo in considerazione la differenza con il gruppo di controllo, per quanto concerne la reattività agli stimoli spiacevoli, saranno necessari ulteriori studi per chiarire se individui con familiarità per la depressione manifestano esclusivamente un'iporeattività agli stimoli positivi, o piuttosto una generale ipoattivazione di entrambi i sistemi motivazionali.

D'altra parte, nelle fasi più tardive della presentazione dello stimolo è stato possibile riscontrare una maggiore decelerazione cardiaca da parte dei partecipanti con familiarità per la depressione in risposta a stimoli spiacevoli, rispetto a quelli neutri. Questi risultati potrebbero essere riconsiderati nell'ottica dei modelli cognitivi della depressione. L'andamento della decelerazione cardiaca negli individui con familiarità per la depressione potrebbe riflettere la difficoltà nel disancoraggio dell'attenzione rivolta a contenuti spiacevoli, la cui valenza viene reiterata nel tempo attraverso la memoria di lavoro. Effettivamente, tale meccanismo si riscontra tipicamente nei soggetti con depressione ed è associato ad una maggiore disregolazione emozionale (Gotlib & Joormann, 2010). Secondo Gotlib e Joormann (2010) questa alterazione potrebbe essere mantenuta da uno stile di risposta ruminativo, ovvero la tendenza disadattiva alla reiterazione di pensieri negativi focalizzati su se stessi (Nolen-Hoeksema, 2000). Potrebbe sembrare che i risultati emersi entrino in contrasto con il modello ECI, dal momento che si verifica una maggiore reattività in risposta a stimoli spiacevoli, anziché una generale compromissione di entrambi i sistemi motivazionali. Tuttavia, il riscontro di una maggiore decelerazione cardiaca in risposta a stimoli spiacevoli, nelle fasi tardive del processo di elaborazione emozionale, nel gruppo con familiarità per la depressione, confrontato con il gruppo di controllo, potrebbe sottendere una maggiore attenzione verso contenuti spiacevoli, ma anche un'ipoattivazione del sistema motivazionale difensivo, che si traduce in una minore motivazione ad agire.

Il *pattern* emerso dall'indagine concernente la variazione di decelerazione cardiaca, in risposta a stimoli spiacevoli, in partecipanti con familiarità per la depressione, caratterizzato da un'iniziale ipoattivazione del sistema di approccio e una successiva ipoattivazione del sistema motivazionale difensivo, supporterebbe il modello ECI (Rottenberg et al., 2005).

In altre parole, individui con familiarità per la depressione presenterebbero una sorta di iniziale inerzia cognitiva, riflessa dalla mancanza di differenze significative nella variazione di frequenza cardiaca in risposta a stimoli piacevoli, neutri e spiacevoli, nelle fasi precoci di elaborazione emozionale (0-3 s), la quale potrebbe sottendere un'iper-elaborazione degli stimoli spiacevoli. Tale iper-elaborazione è sostenuta dal meccanismo di ruminazione, che eserciterebbe la funzione di rallentare il processo di elaborazione emozionale dello stimolo. Infatti, i risultati suggeriscono un'elaborazione emozionale

tardiva degli stimoli spiacevoli. All'iniziale inerzia cognitiva seguirebbe quindi un'inerzia comportamentale, causata dall'ipoattivazione del sistema motivazionale difensivo, che si traduce in una compromissione della tendenza all'azione.

In accordo con la letteratura precedente riguardante la depressione clinica e subclinica, le misure *self-report* di valenza ed *arousal* non differivano tra i gruppi. Tali risultati suggeriscono che le differenze nell'ampiezza dei picchi di P300-LPP e nella decelerazione cardiaca, che esistono tra i due gruppi, non sono attribuibili a differenze nella valutazione soggettiva del grado di valenza ed *arousal*. Inoltre, queste conclusioni risultano più chiare alla luce del fatto che la positività corticale e la decelerazione cardiaca sono indici maggiormente sensibili, rispetto alle valutazioni *self-report*, nell'identificazione di sintomi depressivi subclinici. Effettivamente, questi indici fisiologici possono riflettere processi attentivi automatici che non sono valutabili attraverso misure autodescrittive di valenza ed *arousal*.

Questa ricerca dimostra che individui con familiarità per la depressione presentano una ridotta attenzione motivata a fronte di stimoli piacevoli, che suggerirebbe un'ipoattivazione del sistema motivazionale appetitivo, ed una prolungata reiterazione dei contenuti spiacevoli, derivante da un disfunzionale ritardo a livello di preparazione all'azione. I risultati dell'attuale ricerca, unitamente ai risultati di studi precedenti, sottolineano l'importanza di utilizzare misure psicofisiologiche insieme a quelle autodescrittive per una migliore comprensione dei *pattern* anormali dei processi affettivo-motivazionali, non solo nella depressione clinica e subclinica, ma anche negli studi condotti con partecipanti sani con familiarità per la depressione. Inoltre, la positività corticale tardiva e la decelerazione cardiaca potrebbero essere utilizzati per individuare soggetti a rischio di sviluppare un disturbo depressivo, all'interno di una valutazione clinica multidimensionale.

In conclusione, i risultati del presente studio devono essere interpretati alla luce di alcuni limiti:

- la maggior parte dei soggetti reclutati era di sesso femminile. Ciò potrebbe non consentire la generalizzazione dei risultati alla popolazione maschile.
- Il modulo A dell'intervista SCID-5-CV è stato somministrato da un solo psicologo, pertanto, non è stato possibile valutare l'affidabilità *inter-rater*. Tuttavia, l'intervista SCID-5-CV ha dimostrato di avere un'eccellente affidabilità

inter-rater per la maggior parte dei disturbi trattati nell'intervista (Osorio et al., 2019).

La ricerca è stata condotta come prima verifica di ipotesi e potrebbe essere utilizzata per progettare studi confermativi su campioni più ampi. Inoltre, sebbene il compito di visione passiva di immagini emotigene sia largamente utilizzato per studiare i processi di elaborazione emotiva, gli studi futuri potrebbero replicare questi risultati utilizzando compiti, come il *dot-probe*, che consentirebbero di indagare in maniera più specifica i *bias* attentivi in persone con depressione clinica, subclinica e con familiarità per la depressione.

Infine, solo una valutazione di tipo longitudinale sarà in grado di stabilire pienamente se i risultati psicofisiologici di questa ricerca rappresentino fattori di vulnerabilità legati allo sviluppo della depressione clinica.

Questo studio è stato condotto all'interno di un progetto di ricerca più ampio, dal titolo "Asimmetrie e connettività nelle oscillazioni alfa: verso potenziali *biomarker* del rischio intergenerazionale di depressione". I risultati ottenuti in questa ricerca si allineano al più ampio tentativo di individuare potenziali *biomarker* del rischio intergenerazionale di depressione. I *pattern* psicofisiologici disfunzionali, sottostanti il processo di elaborazione emotiva, riscontrati, attraverso l'indagine di P300-LPP e della decelerazione cardiaca, in individui con familiarità per la depressione, consentirebbero, infatti, l'identificazione precoce del rischio depressivo, attraverso strumenti di facile utilizzo come un elettroencefalogramma o un elettrocardiogramma psicofisiologico.

Riferimenti bibliografici

- Abramson, L. Y., Alloy, L. B., Metalsky, G. I., Stein, N. L., Leventhal, B., & Trabasso, T. (1990). The hopelessness theory of depression: Current status and future directions. *Psychological and Biological Approaches to Emotion.*, 333–358.
- Abreu, P. R., & Santos, C. E. (2008). Behavioral Models of Depression: A Critique of the Emphasis on Positive Reinforcement. *International Journal of Behavioral Consultation and Therapy*, 4(2), 130-145.
- Admon, R., & Pizzagalli, D. A. (2015). Dysfunctional reward processing in depression. *Current Opinion in Psychology*, 4, 114-118.
- Allen, N. B., Trinder, J., & Brennan, C. (1999). Affective startle modulation in clinical depression: Preliminary findings. *Biological psychiatry*, 46(4), 542-550.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (5th ed.). Washington, D.C.
- Andreasen, N. C. (1997). Linking mind and brain in the study of mental illnesses: A project for a scientific psychopathology. *Science*, 275(5306), 1586–1593.
- Baddeley, A. D., Eysenck, M. W., & Anderson, M. C. (2009). *La memoria*. Il Mulino.
- Bates, D., Mächler, M., Bolker, B., & Walker, S. (2014). Fitting linear mixed-effects models using lme4.
- Bear, M. F., Connors, B. W., & Paradiso, M. A. (2016). *Neuroscience: Exploring the Brain* (4th ed.). Lippincott Williams & Wilkins.
- Beck, A. T. (1967). *Depression: Clinical, experimental, and theoretical aspects* (1st ed.). University of Pennsylvania Press Philadelphia.
- Beck, A. T., Steer, R. A., & Brown, G. K. (1996). *Manual for the Beck Depression Inventory-II*, Psychological Corporation, San Antonio, TX (1996)

- Beck, A. T., & Bredemeier, K. (2016). A unified model of depression: Integrating clinical, cognitive, biological, and evolutionary perspectives. *Clinical Psychological Science*, 4(4), 596–619.
- Benau, E. M., Hill, K. E., Atchley, R. A., O’Hare, A. J., Gibson, L. J., Hajcak, G., Ilardi, S. S., & Foti, D. (2019). Increased neural sensitivity to self-relevant stimuli in major depressive disorder. *Psychophysiology*, 56(7), 1–18.
- Beauchaine, T. P., & Thayer, J. F. (2015). Heart rate variability as a transdiagnostic biomarker of psychopathology. *International Journal of Psychophysiology*, 98, 338–350.
- Benning, S. D., & Ait Oumeziane, B. (2017). Reduced positive emotion and underarousal are uniquely associated with subclinical depression symptoms: Evidence from psychophysiology, self-report, and symptom clusters. *Psychophysiology*, 54(7), 1010–1030.
- Berg, W. K., & Balaban, M. T. (1999). Startle elicitation: Stimulus parameters, recording techniques, and quantification. *Startle modification: Implications for neuroscience, cognitive science, and clinical science*, 21–50.
- Birbaumer N., Elbert T., Rockstroh B., & Lutzenberger W. (1991). Potenziali corticali lenti e comportamento. In L. Stegagno (a cura di), *Psicofisiologia 2: correlati fisiologici dei processi cognitivi del comportamento*. Torino, Bollati Boringhieri.
- Bistricky, S. L., Ingram, R. E., Siegle, G. J., & Short, M. (2015). Parental Depression Risk and Reduced Physiological Responses During a Valence Identification Task. *Cognitive Therapy and Research*, 39, 318–331.
- Boeker, L., & Pauli, P. (2019). Affective startle modulation and psychopathology: Implications for appetitive and defensive brain systems. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 103, 230–266.
- Bottaccioli, F. (2014). *Epigenetica e psiconeuroendocrinoimmunologia*. Edra Masson.

- Bradley, M. M., Cuthbert, B. N., & Lang, P. J. (1993). Pictures as prepulse: Attention and emotion in startle modification. *Psychophysiology*, *30*(5), 541-545.
- Bradley, M. M., & Lang, P. J. (1994). Measuring emotion: the self-assessment manikin and the semantic differential. *Journal of behavior therapy and experimental psychiatry*, *25*(1), 49-59.
- Bradley, M. M., Cuthbert, B. N., & Lang, P. J. (1999). Affect and the startle reflex. *Startle modification: Implications for neuroscience, cognitive science, and clinical science*, 157-183.
- Bradley, M. M., Codispoti, M., Cuthbert, B. N., & Lang, P. J. (2001). Emotion and Motivation I: Defensive and Appetitive Reactions in Picture Processing. *Emotion*, *1*(3), 276–298.
- Bradley, M. M., & Lang, P. J. (2007). Emotion and motivation. In J. T. Cacioppo, L. G. Tassinary, & G. G. Berntson (Eds.), *Handbook of psychophysiology* (pp. 581–607). Cambridge University Press.
- Bradley, M. M. (2009). Natural selective attention: Orienting and emotion. *Psychophysiology*, *46*(1), 1–11.
- Bylsma, L. M., Morris, B. H., & Rottenberg, J. (2008). A meta-analysis of emotional reactivity in major depressive disorder. *Clinical psychology review*, *28*(4), 676-691.
- Cacioppo, J. T., & Tassinary, L. G. (1990). *Principles of psychophysiology: Physical, social, and inferential elements*. Cambridge University Press.
- Carlson, N. R. (2014). *Fondamenti di psicologia fisiologica*. Piccin.
- Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T. E., Taylor, A., Craig, I. W., Harrington, H. L., McClay, J., Mill, J., Martin, J., Braithwaite, A., & Poulton, R. (2003). Influence of life stress on depression: Moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*, *301*(5631), 386–389.

- Cavanagh, J., & Geisler, M. W. (2006). Mood effects on the ERP processing of emotional intensity in faces: a P3 investigation with depressed students. *International Journal of Psychophysiology*, 60(1), 27-33.
- Cohen, H., Neumann, L., Shore, M., Amir, M., Cassuto, Y., & Buskila, D. (2000, February). Autonomic dysfunction in patients with fibromyalgia: application of power spectral analysis of heart rate variability. In *Seminars in arthritis and rheumatism* (Vol. 29, No. 4, pp. 217-227). WB Saunders.
- Coles, M. G. H., Gratton, G., & Fabiani, M. (1990). Event-related brain potentials. In J. T. Cacioppo & L. G. Tassinary (Eds.), *Principles of psychophysiology: Physical, social, and inferential elements* (pp. 413–455). Cambridge University Press.
- Compton, R. J. (2000). Ability to disengage attention predicts negative affect. *Cognition & Emotion*, 14(3), 401-415.
- Cuthbert, B. N., Schupp, H. T., Bradley, M. M., Birbaumer, N., & Lang, P. J. (2000). Brain potentials in affective picture processing: covariation with autonomic arousal and affective report. *Biological Psychology*, 52(2), 95–111.
- Cuthbert, B. N. (2014). Translating intermediate phenotypes to psychopathology: The NIMH Research Domain Criteria. *Psychophysiology*, 51(12), 1205-1206.
- Davidson, R. J., Jackson, D. C., & Larson, C. L. (2000). Human electroencephalography. In J. T. Cacioppo, L. G. Tassinary, & G. G. Berntson (Eds.), *Handbook of psychophysiology* (pp. 27–52). Cambridge University Press.
- Davidson, R. J., Pizzagalli, D., Nitschke, J. B., & Putnam, K. (2002). Depression: Perspectives from Affective Neuroscience. *Annual Review of Psychology*, 53(1), 545–574.
- Davidson, R. J., Pizzagalli, D., Nitschke, J. B., (2009). Representation and Regulation of Emotion in Depression. In I. H. Gotlib & C. L. Hammen (Eds.), *Handbook of depression*. The Guildford Press.

- Dawson, G., Ashman, S. B., Panagiotides, H., Hessler, D., Self, J., Yamada, E., & Embry, L. (2003). Preschool Outcomes of Children of Depressed Mothers: Role of Maternal Behavior, Contextual Risk, and Children's Brain Activity. *Child Development, 74*(4), 1158–1175.
- De Zorzi, L., Ranfaing, S., Honoré, J., & Sequeira, H. (2021). Autonomic reactivity to emotion: A marker of sub-clinical anxiety and depression symptoms? *Psychophysiology, 58*(4), e13774.
- Dean, J., & Keshavan, M. (2017). The neurobiology of depression: An integrated view. *Asian Journal of Psychiatry, 27*, 101–111.
- 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.
- Elliot, A. J., & Covington, M. V. (2001). Approach and Avoidance Motivation. *Educational Psychology Review, 13*(2), 73–92.
- Europe, W. H. O. (2008, June). European Pact for mental health and Well-being. In EU High-level conference “*Together for mental health and wellbeing*”: Brussels.
- Ferster, C. B. (1973). A functional analysis of depression. *American psychologist, 28*(10), 857.
- First, M. B., Williams, J. B., Karg, R. S., & Spitzer, R. L. (2017). SCID-5-CV. Intervista Clinica Strutturata per i Disturbi del DSM-5. Versione Per Il Clinico Ed Italiana a cura Di Andrea Fossati e Serena Borroni: Raffaello Cortina Editore Milano.
- Foti, D., Olvet, D. M., Klein, D. N., & Proudfit Hajcak, G. (2010). Reduced electrocortical response to threatening faces in major depressive disorder. *Depression and Anxiety, 27*(9), 813–820.
- Franzen, P. L., & Buysse, D. J. (2008). Sleep disturbances and depression: Risk relationships for subsequent depression and therapeutic implications. *Dialogues in Clinical Neuroscience, 10*(4), 473–481.

- Frewen, P. A., & Dozois, D. J. (2005). Recognition and interpretation of facial expressions in dysphoric women. *Journal of psychopathology and behavioral assessment*, 27(4), 305-315.
- Friedrich, M. J. (2017). Depression is the leading cause of disability around the world. *Jama*, 317(15), 1517-1517.
- Ghisi, M., Flebus, G. B., Montano, A., Sanavio, E., & Sica, C. (2006). *Beck depression inventory*. Firenze: Organizzazioni Speciali, Adattamento italiano.
- Giedke, H., Bolz, J., & Heimann, H. (1980). Evoked potentials, expectancy wave, and skin resistance in depressed patients and healthy controls. *Pharmacopsychiatry*, 13(03), 91-101.
- Goodman, S. H., & Gotlib, I. H. (1999). Risk for psychopathology in the children of depressed mothers: a developmental model for understanding mechanisms of transmission. *Psychological review*, 106(3), 458.
- Goodman, S. H. (2007). Depression in mothers. *Annual Review of Clinical Psychology*, 3, 107-135.
- Goodman, S. H. (2020). Intergenerational transmission of depression. *Annual Review of Clinical Psychology*, 16, 213–238.
- Gotlib, I. H., & Joormann, J. (2010). Cognition and depression: Current status and future directions. *Annual Review of Clinical Psychology*, 6, 285–312.
- Gotlib, I. H., & Colich, N. L. (2014). Children of parents with depression. In I. H. Gotlib & C. L. Hammen (Eds.), *Handbook of depression* (pp. 240–258). The Guilford Press.
- Graham, F. K. (1979). Distinguishing among orienting, defense, and startle reflexes. In *The orienting reflex in humans* (pp. 137-167). Routledge.
- Graham, F. K. (1992). Attention: The heartbeat, the blink, and the brain. *Attention and information processing in infants and adults: Perspectives from human and animal research*, 8, 3-29.

- 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*(1), 109-118.
- Gutman, D. A., & Nemeroff, C. B. (2003). Persistent central nervous system effects of an adverse early environment: clinical and preclinical studies. *Physiology & behavior*, *79*(3), 471-478.
- Haaga, D. A., & Solomon, A. (1993). Impact of Kendall, Hollon, Beck, Hammen, and Ingram (1987) on treatment of the continuity issue in “depression” research. *Cognitive Therapy and Research*, *17*(4), 313-324.
- Hajcak Proudfit, G., MacNamara, A., & Olvet, D. M. (2010). Event-related potentials, emotion, and emotion regulation: An integrative review. *Developmental Neuropsychology*, *35*(2), 129–155.
- Hajcak Proudfit, G., Bress, J. N., Foti, D., Kujawa, A., & Klein, D. N. (2015). Depression and event-related potentials: Emotional disengagement and reward insensitivity. *Current Opinion in Psychology*, *4*, 110–113.
- Hajcak Proudfit, G., & Foti, D. (2020). Significance? & Significance! Empirical, methodological, and theoretical connections between the late positive potential and P300 as neural responses to stimulus significance: An integrative review. *Psychophysiology*, *57*(7), 1–15.
- Hamilton, J. P., & Gotlib, I. H. (2008). Neural substrates of increased memory sensitivity for negative stimuli in major depression. *Biological Psychiatry*, *63*(12), 1155–1162.
- Hammen, C. (2018). Risk factors for depression: an autobiographical review. *Annual Review of Clinical Psychology*, *14*, 1–28.
- Helsinki, WEU-Do (2013). *World medical association declaration of Helsinki*. Fortaleza, Brazil.

- Hill, K. E., South, S. C., Egan, R. P., & Foti, D. (2019). Abnormal emotional reactivity in depression: Contrasting theoretical models using neurophysiological data. *Biological psychology*, *141*, 35-43.
- Hirschfeld, R. M. A. (2000). History and evolution of the monoamine hypothesis of depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, *61*(SUPPL. 6), 4–6.
- Insel, T. R. (2010). Faulty circuits. *Scientific American*, *302*(4), 44–51.
- Insel, T., Cuthbert, B., Garvey, M., Heinssen, R., Pine, D. S., Quinn, K., ... & Wang, P. (2010). Research domain criteria (RDoC): toward a new classification framework for research on mental disorders. *American Journal of Psychiatry*, *167*(7), 748-751.
- Jasper, H. H., Proctor, L. D., Knighton, R. S., Noshay, W. C., & Costello, R. T. (1958). Reticular formation of the brain. *Academic Medicine*, *33*(11).
- Joormann, J., Eugene, F., & Gotlib, I. H. (2009). Parental depression: Impact on offspring and mechanisms underlying transmission of risk. In S. Nolen-Hoeksema & L. M. Hilt (Eds.), *Handbook of depression in adolescents* (pp. 441–472). Routledge/Taylor & Francis Group.
- Julien, R. M., Advokat, C. D., & Comaty, J. E. (2011). *A Primer of Drug Action* (12th ed.). Worth Publishers.
- Kandel, E. R., Schwartz, J. H., Jessell, T. M., Siegelbaum, S., Hudspeth, A. J., & Mack, S. (Eds.). (2000). *Principles of neural science* (Vol. 4, pp. 1227-1246). New York: McGraw-hill.
- Kendall, P. C., Hollon, S. D., Beck, A. T., Hammen, C. L., & Ingram, R. E. (1987). Issues and recommendations regarding use of the Beck Depression Inventory. *Cognitive therapy and research*, *11*(3), 289-299.
- Kendler, K. S., Hettema, J. M., Butera, F., Gardner, C. O., & Prescott, C. A. (2003). Life event dimensions of loss, humiliation, entrapment, and danger in the prediction of onsets of major depression and generalized anxiety. *Archives of General Psychiatry*, *60*(8), 789–796.

- Kessler, R. C., De Jonge, P., Shahly, V., Van Loo, H. M., Wang, P. S. E., & Wilcox, M. A. (2014). Epidemiology of Depression. In I. H. Gotlib & C. L. Hammen (Eds.), *Handbook of depression*. The Guildford Press.
- Klawohn, J., Burani, K., Bruchnak, A., Santopetro, N., & Hajcak, G. (2021). Reduced neural response to reward and pleasant pictures independently relate to depression. *Psychological Medicine*, *51*(5), 741-749.
- Klein, D. N., Shankman, S. A., Lewinsohn, P. M., & Seeley, J. R. (2009). Subthreshold depressive disorder in adolescents: predictors of escalation to full-syndrome depressive disorders. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, *48*(7), 703–710.
- Klein, D. N., & Allmann, A. E. S. (2014). Course of depression: Persistence and recurrence. In I. H. Gotlib & C. L. Hammen (Eds.), *Handbook of depression* (pp. 64–83). The Guilford Press.
- Koch, C., Wilhelm, M., Salzmann, S., Rief, W., & Euteneuer, F. (2019). A meta-analysis of heart rate variability in major depression. *Psychological Medicine*, *49*(12), 1948-1957.
- Kring, A. M., Johnson, S. L., Davison, G. C., & Neale, J. M. (2016). *Abnormal Psychology* (13th ed.). John Wiley & Sons.
- Kropotov, J. D., & Mueller, A. (2009). What can event related potentials contribute to neuropsychology. *Acta Neuropsychologica*, *7*(3), 169-81.
- Kujawa, A., Hajcak, G., Torpey, D., Kim, J., & Klein, D. N. (2012). Electro cortical reactivity to emotional faces in young children and associations with maternal and paternal depression. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *53*(2), 207-215.
- Kujawa, A. J., Torpey, D., Kim, J., Hajcak, G., Rose, S., Gotlib, I. H., & Klein, D. N. (2011). Attentional biases for emotional faces in young children of mothers with chronic or recurrent depression. *Journal of abnormal child psychology*, *39*(1), 125-135.

- Kuznetsova, A., Brockhoff, P. B., & Christensen, R. H. (2017). lmerTest package: tests in linear mixed effects models. *Journal of statistical software*, 82, 1-26.
- Lacey, J. I., & Lacey, B. C. (1974). On heart rate responses and behavior: A reply to Elliott. *Journal of Personality and Social Psychology*, 30(1), 1–18.
- Lang, P. J. (1984). Cognition in emotion: Concept and action. *Emotions, Cognition, and Behavior*, 191, 228.
- Lang, P. J., Bradley, M. M., & Cuthbert, B. N. (1990). Emotion, attention, and the startle reflex. *Psychological review*, 97(3), 377.
- Lang, P. J., Greenwald, M. K., Bradley, M. M., & Hamm, A. O. (1993). Looking at pictures: Affective, facial, visceral, and behavioral reactions. *Psychophysiology*, 30, 261–273.
- Lang, P. J., Bradley, M. M., & Cuthbert, B. N. (1997). Motivated attention: Affect, activation, and action. In P.J. Lang, R.F. Simons & M.T. Balaban (Eds.), *Attention and orienting: Sensory and motivational processes* (pp. 97-135). Hillsdale, NJ: Erlbaum.
- Lang, P. J., Bradley, M. M., & Cuthbert, B. N. (2008). International affective picture system (IAPS): Affective ratings of pictures and instruction manual. Technical Report A-8. University of Florida, Gainesville, FL.
- Lespérance, F., & Freasure-Smith, N. (2000). Depression in patients with cardiac disease: A practical review. *Journal of Psychosomatic Research*, 48(4–5), 379–391.
- Leveni, D., Paolo, M., & Piacentini, D. (2018). *Superare la depressione. Un programma di terapia cognitivo-comportamentale*. Edizioni Centro Studi Erickson S.p.A.
- Levinson, D. F. (2009). Genetic of Major Depression. In *Handbook of Depression Second Edition* (pp. 165–186).
- Levinson, A. R., Speed, B. C., & Hajcak Proudfit, G. (2019). Neural Response to Pleasant Pictures Moderates Prospective Relationship Between Stress and Depressive Symptoms in Adolescent Girls. *Journal of clinical child and adolescent psychology*:

the official journal for the Society of Clinical Child and Adolescent Psychology, American Psychological Association, Division 53, 48(4), 643–655.

Lewinsohn, P. M. (1974). A behavioral approach to depression. *Essential papers on depression*, 150-172.

Lieb, R., Isensee, B., Höfler, M., Pfister, H., & Wittchen, H.-U. (2002). Parental Major Depression and the Risk of Depression and other Mental Disorders in Offspring. *Archives of General Psychiatry*, 59, 365-374.

Liu, R. T., Kleiman, E. M., Nestor, B. A., & Cheek, S. M. (2015). The Hopelessness Theory of Depression: A Quarter-Century in Review. *Clinical Psychology: Science and Practice*, 22(4), 345–365.

Luck, S. J. (2014). *An introduction to the event-related potential technique*. MIT press.

MacNamara, A., Kotov, R., & Hajcak, G. (2016). Diagnostic and Symptom-Based Predictors of Emotional Processing in Generalized Anxiety Disorder and Major Depressive Disorder: An Event-Related Potential Study. *Cognitive Therapy and Research*, 40(3), 275–289.

Maier, S. F., & Seligman, M. E. (1976). Learned helplessness: theory and evidence. *Journal of Experimental Psychology: General*, 105(1), 3.

Maier, S. F., & Seligman, M. E. P. (2016). Learned helplessness at fifty: Insights from neuroscience. *Psychological Review*, 123(4), 349.

Marcus, S. M., Young, E. A., Kerber, K. B., Kornstein, S., Farabaugh, A. H., Mitchell, J., Wisniewski, S. R., Balasubramani, G. K., Trivedi, M. H., & Rush, A. J. (2005). Gender differences in depression: Findings from the STAR*D study. *Journal of Affective Disorders*, 87(2–3), 141–150.

Maren, S., & Hobin, J. A. (2007). Hippocampal regulation of context-dependent neuronal activity in the lateral amygdala. *Learning & Memory*, 14(4), 318–324.

- McLean, M. A., Van den Bergh, B. R., Baart, M., Vroomen, J., & van den Heuvel, M. I. (2020). The late positive potential (LPP): A neural marker of internalizing problems in early childhood. *International Journal of Psychophysiology*, *155*, 78-86.
- Messerotti Benvenuti, S., Buodo, G., & Palomba, D. (2017). Appetitive and aversive motivation in dysphoria: a time-domain and time-frequency study of response inhibition. *Biological psychology*, *125*, 12-27.
- Messerotti Benvenuti, S., Buodo, G., Mennella, R., Dal Bò, E., & Palomba, D. (2019). Appetitive and aversive motivation in depression: The temporal dynamics of task-elicited asymmetries in alpha oscillations. *Scientific Reports*, *9*(1), 1-11.
- Messerotti Benvenuti, S., Buodo, G., Dal Bò, E., & Palomba, D. (2020). Attention and affect in dysphoria: Insights from startle reflex modulation and cardiac deceleration. *Behaviour Research and Therapy*, *131*(April).
- Mini, A., Palomba, D., Angrilli, A., & Bravi, S. (1996). Emotional information processing and visual evoked brain potentials. *Perceptual and motor skills*, *83*(1), 143-152.
- Mneime, M., McDermut, W., & Powers, A. S. (2008). Affective ratings and startle modulation in people with nonclinical depression. *Emotion*, *8*(4), 552.
- Mogg, K., & Bradley, B. P. (1998). A cognitive-motivational analysis of anxiety. *Behaviour research and therapy*, *36*(9), 809-848.
- Mogg, K., & Bradley, B. P. (2005). Attentional bias in generalized anxiety disorder versus depressive disorder. *Cognitive therapy and research*, *29*(1), 29-45.
- Moretta, T., Dal Bò, E., Dell'Acqua, C., Messerotti Benvenuti, S., & Palomba, D. (2021). Disentangling emotional processing in dysphoria: An ERP and cardiac deceleration study. *Behaviour Research and Therapy*, *147*(January), 103985.
- Mullins, N., Power, R. A., Fisher, H. L., Hanscombe, K. B., Euesden, J., Iniesta, R., Levinson, D. F., Weissman, M. M., Potash, J. B., Shi, J., Uher, R., Cohen-Woods, S., Rivera, M., Jones, L., Jones, I., Craddock, N., Owen, M. J., Korszun, A., Craig, I. W.,

- ... Lewis, C. M. (2016). Polygenic interactions with environmental adversity in the aetiology of major depressive disorder. *Psychological Medicine*, 46(4), 759–770.
- Nestler, E. J., Barrot, M., Dileone, R. J., Eisch, A. J., Gold, S. J., & Monteggia, L. M. (2002). Neurobiology of Depression. *British Medical Journal*, 3(5613), 263–264. <https://doi.org/10.1136>
- Nestler, E. J., & Carlezon Jr, W. A. (2006). The mesolimbic dopamine reward circuit in depression. *Biological Psychiatry*, 59(12), 1151–1159.
- Nolen-Hoeksema, S. (2000). The role of rumination in depressive disorders and mixed anxiety/depressive symptoms. *Journal of Abnormal Psychology*, 109(3), 504–511.
- Nolen-Hoeksema, S., Wisco, B. E., & Lyubomirsky, S. (2008). Rethinking rumination. *Perspectives on psychological science*, 3(5), 400-424.
- Obrist P.A. (1981). *Cardiovascular psychophysiology: a perspective*. New York, Plenum Press.
- Osório, F. L., Loureiro, S. R., Hallak, J. E. C., Machado-de-Sousa, J. P., Ushirohira, J. M., Baes, C. V., ... & Crippa, J. A. S. (2019). Clinical validity and intrarater and test–retest reliability of the Structured Clinical Interview for DSM-5–Clinician Version (SCID-5-CV). *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 73(12), 754-760.
- Palomba, D., Angrilli, A., & Mini, A. (1997). Visual evoked potentials, heart rate responses and memory to emotional pictorial stimuli. *International Journal of Psychophysiology*, 27(1), 55–67.
- Palomba, D., & Stegagno, L. (2015). *Psicofisiologia clinica* (1st ed.). Roma: Carrocci Editore.
- Panksepp, J. (2004). *Affective neuroscience: The foundations of human and animal emotions*. Oxford university press.
- Pennisi, P., & Sarlo, M. (1998). *Indici Elettrofisiologici in Psicologia*. Padova: CLEUP.

- Pitsillou, E., Bresnehan, S. M., Kagarakis, E. A., Wijoyo, S. J., Liang, J., Hung, A., & Karagiannis, T. C. (2020). The cellular and molecular basis of major depressive disorder: towards a unified model for understanding clinical depression. *Molecular Biology Reports*, *47*(1), 753–770.
- Rao, U., Chen, L.-A., Bidesi, A. S., Shad, M. U., Thomas, M. A., & Hammen, C. L. (2010). Hippocampal changes associated with early-life adversity and vulnerability to depression. *Biological Psychiatry*, *67*(4), 357–364.
- Rottenberg, J., Gross, J. J., & Gotlib, I. H. (2005). Emotion context insensitivity in major depressive disorder. *Journal of Abnormal Psychology*, *114*(4), 627–639.
- Rottenberg, J., & Hindash, A. C. (2015). Emerging evidence for emotion context insensitivity in depression. *Current Opinion in Psychology*, *4*, 1–5.
- Saad, M., Ray, L. B., Bujaki, B., Parvaresh, A., Palamarchuk, I., De Koninck, J., ... & Robillard, R. (2019). Using heart rate profiles during sleep as a biomarker of depression. *BMC psychiatry*, *19*(1), 1-11.
- Seedat, S., Scott, K. M., Angermeyer, M. C., Berglund, P., Bromet, E. J., Brugha, T. S., Demyttenaere, K., De Girolamo, G., Haro, J. M., Jin, R., Karam, E. G., Kovess-Masfety, V., Levinson, D., Medina Mora, M. E., Ono, Y., Ormel, J., Pennell, B. E., Posada-Villa, J., Sampson, N. A., ... Kessler, R. C. (2009). Cross-national associations between gender and mental disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Archives of General Psychiatry*, *66*(7), 785–795.
- Schupp, H., Cuthbert, B., Bradley, M., Hillman, C., Hamm, A., & Lang, P. (2004). Brain processes in emotional perception: Motivated attention. *Cognition and emotion*, *18*(5), 593-611.
- Schupp, H. T., Stockburger, J., Codispoti, M., Junghöfer, M., Weike, A. I., & Hamm, A. O. (2007). Selective visual attention to emotion. *Journal of neuroscience*, *27*(5), 1082-1089.

- Shaffer, F., McCraty, R., & Zerr, C. L. (2014). A healthy heart is not a metronome: an integrative review of the heart's anatomy and heart rate variability. *Frontiers in Psychology, 5*(09), 1–19.
- Sheline, Y. I., Barch, D. M., Donnelly, J. M., Ollinger, J. M., Snyder, A. Z., & Mintun, M. A. (2001). Increased amygdala response to masked emotional faces in depressed subjects resolves with antidepressant treatment: an fMRI study. *Biological psychiatry, 50*(9), 651-658.
- Shestyuk, A. Y., & Deldin, P. J. (2010). Automatic and strategic representation of the self in major depression: trait and state abnormalities. *American Journal of Psychiatry, 167*(5), 536-544.
- Skinner, B. F. (2011). *About behaviorism*. Vintage.
- Sloan, D. M., & Sandt, A. R. (2010). Depressed mood and emotional responding. *Biological Psychology, 84*(2), 368-374.
- Sullivan, P. F., Neale, M. C., & Kendler, K. S. (2000). Genetic epidemiology of major depression: Review and meta-analysis. *American Journal of Psychiatry, 157*(10), 1552–1562.
- Stern R.M., Ray W.R. & Davis C.M. (1980). *Psychophysiological recording*. New York, Oxford University Press, pp. 83-106, 171-194.
- Tadel, F., Baillet, S., Mosher, J. C., Pantazis, D., & Leahy, R. M. (2011). Brainstorm: a user-friendly application for MEG/EEG analysis. *Computational intelligence and neuroscience, 2011*.
- Taylor, C. B. (2010). Depression, heart rate related variables and cardiovascular disease. *International Journal of Psychophysiology, 78*(1), 80-88.
- Thase M.E., Hahn C. & Berton O. (2014). Neurobiological Aspects of Depression. In I. H. Gotlib & C. L. Hammen (Eds.), *Handbook of depression* (pp. 240–258). The Guilford Press.

- Thayer, J. F., & Lane, R. D. (2000). A model of neurovisceral integration in emotion regulation and dysregulation. *Journal of Affective Disorders*, 61(3), 201–216.
- Timsit-Berthier, M., Delaunoy, J. & Rousseau, J. C. (1973). Slow potential changes in psychiatry. II. Motor potential. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 35, 363–367.
- Trapanotto, M. (2001). *Lezioni di Psicobiologia*. Padova: CLEUP.
- Vella, L. (1998). *Enciclopedia medica italiana* (Vol. 2). UTET.
- Vila, J., Guerra, P., Muñoz, M. Á., Vico, C., Viedma-del Jesús, M. I., Delgado, L. C., ... & Rodríguez, S. (2007). Cardiac defence: From attention to action. *International Journal of Psychophysiology*, 66(3), 169-182.
- Watson, D. (2000). *Mood and temperament*. Guilford Press.
- Watters, A. J., Carpenter, J. S., Harris, A. W. F., Korgaonkar, M. S., & Williams, L. M. (2019). Characterizing neurocognitive markers of familial risk for depression using multi-modal imaging, behavioral and self-report measures. *Journal of Affective Disorders*, 253, 336-342.
- Weinberg, A., Venables, N. C., Proudfit, G. H., & Patrick, C. J. (2015). Heritability of the neural response to emotional pictures: Evidence from ERPs in an adult twin sample. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 10(3), 424–434.
- Weinberg, A., Perlman, G., Kotov, R., & Hajcak, G. (2016). Depression and reduced neural response to emotional images: Distinction from anxiety, and importance of symptom dimensions and age of onset. *Journal of abnormal psychology*, 125(1), 26.
- Weinberg, A., May, A. M., Klonsky, E. D., Kotov, R., & Hajcak, G. (2017). Decreased neural response to threat differentiates patients who have attempted suicide from nonattempters with current ideation. *Clinical Psychological Science*, 5(6), 952-963.
- Weissman, M. M., Wickramaratne, P., Adams, P. B., Lish, J. D., Horwath, E., Charney, D., Woods, S. W., Leeman, E., & Frosch, E. (1993). The Relationship Between Panic

Disorder and Major Depression – A New Family Study. *Archives of General Psychiatry*, 50, 767-780.

Weissman, M. M., Wickramaratne, P., Adams, P., Wolk, S., Verdeli, H., & Olfson, M. (2000). Brief Screening for Family Psychiatric History – The family History Screen. *Archives of General Psychiatry*, 57, 675-682.

Whalen, D. J., Gilbert, K. E., Kelly, D., Hajcak, G., Kappenman, E. S., Luby, J. L., & Barch, D. M. (2020). Preschool-onset major depressive disorder is characterized by electrocortical deficits in processing pleasant emotional pictures. *Research on Child and Adolescent Psychopathology*, 48(1), 91-108.

Winer, E. S., & Salem, T. (2016). Reward devaluation: Dot-probe meta-analytic evidence of avoidance of positive information in depressed persons. *Psychological bulletin*, 142(1), 18.

Winton, W. M., Putnam, L. E., & Krauss, R. M. (1984). Facial and autonomic manifestations of the dimensional structure of emotion. *Journal of Experimental Social Psychology*, 20(3), 195-216.

World Health Organization. (2017). *Depression and other common mental disorders: global health estimates*. World Health Organization.