



**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI
PADOVA**

Dipartimento di Psicologia Generale

**Corso di laurea magistrale in Psicologia
Clinica**

Tesi di laurea magistrale

**Coerenza inter-soggetto del
resting state in pazienti depressi e
in soggetti di controllo**

**Inter-subject coherence of resting state metrics in depressed subjects and
healthy controls**

Relatore
Prof. Claudio Gentili

Laureanda: Chiara Nino
Matricola: 2015629

Anno Accademico 2021/2022

A mio papà

Indice

Abstract	4
1. Introduzione	7
1.1. La depressione: aspetti cognitivi e meccanismi cerebrali.....	7
1.1.1. Meccanismi neurali del modello cognitivo della depressione.....	10
1.2. Il resting state.....	14
1.2.1. I vantaggi del resting state.....	16
1.3. La risonanza magnetica funzionale (fMRI).....	17
1.3.1. Il segnale BOLD.....	18
1.4. La connettività funzionale.....	19
1.5. Lo stato dell'arte.....	22
2. Ampiezza delle fluttuazioni a bassa frequenza (ALFF)	27
2.1. ALFF in pazienti con depressione.....	31
2.1.1. ALFF e ruminazione.....	34
2.1.2. ALFF e ideazione suicidaria.....	35
2.1.3. ALFF e depressione con trauma in infanzia.....	36
2.1.4. Resistenza al trattamento depressivo.....	37
2.1.5. ALFF e età di insorgenza del DDM.....	39
3. Omogeneità regionale (ReHo)	41
3.1. ReHo in pazienti con depressione.....	42
3.1.1. ReHo e ruminazione.....	46
3.1.2. ReHo e ideazione suicidaria.....	46
3.1.3. ReHo e resistenza al trattamento antidepressivo.....	48
3.1.4. ReHo ed età di insorgenza del DDM.....	51

4. L'omogeneità dei pazienti depressi confrontati con soggetti di controllo in resting state.	54
4.1. Materiali e metodi.	54
4.2. Risultati.	57
4.3. Discussione.	59
Conclusioni.62
Riconoscimenti.64
Bibliografia.65

Abstract

Obiettivo: Il presente studio ha l'obiettivo di indagare la differenza nell'uniformità delle mappe cerebrali tra pazienti depressi e soggetti sani in situazione di riposo, espressa in termini di due parametri rilevabili con la risonanza magnetica funzionale (fMRI) in stato di riposo: le ampiezze delle fluttuazioni a bassa frequenza (ALFF) e l'omogeneità regionale (ReHo). La prima riflette il livello di attività neurale funzionale regionale e rappresenta uno dei parametri fMRI in resting state (rs-fMRI) più affidabili e riproducibili, mentre la seconda è una misura dell'attività cerebrale basata sui voxel, che valuta la somiglianza o la sincronizzazione tra la serie temporale di un dato voxel e quella dei voxel più vicini (Zang, Y. et al., 2004). L'interesse di questa ricerca nasce quindi dalla volontà di cogliere i tratti psicologici e neurobiologici patologici differenziandoli da condizioni normali, attraverso l'utilizzo dell'fMRI in stato di riposo. Questa modalità offre alcuni vantaggi rispetto all'fMRI tradizionale, nata molti anni prima, e che viene condotta durante lo svolgimento di un compito. L'ipotesi avanzata prevede che i pazienti con depressione abbiano delle mappe cerebrali più omogenee rispetto ai soggetti sani. Alla base di questa ipotesi vi è l'idea che il gruppo dei depressi sia maggiormente omogeneo poiché caratterizzato da pensieri più uniformi rispetto a soggetti sani, suggerendo quindi una mappa cerebrale più simile. Al contrario, i controlli tenderebbero a differenziarsi di più nell'attività cerebrale a riposo, a cui sottendono diverse funzioni.

Metodi: Sono stati analizzati i dati di uno studio multicentrico provenienti dal consorzio REST-meta-MDD. Per ogni paziente (n= 338) e per ogni soggetto sano (n=319) sono stati forniti i valori dell'ampiezza delle fluttuazioni a bassa frequenza e dell'omogeneità regionale. Tutti i dati di ALFF considerati sono stati messi in

correlazione tra di loro. Lo stesso procedimento si è effettuato con i dati ReHo, sia per il gruppo dei pazienti che per quello dei controlli. Si è poi utilizzato il *t*-test per verificare l'ipotesi secondo la quale il gruppo clinico risulti più uniforme rispetto ai controlli sani, confrontando quindi le medie dei due gruppi.

Risultati: Per quanto riguarda l'indice ALFF, i pazienti hanno una media delle correlazioni inter-soggetto leggermente più bassa rispetto ai soggetti sani, rispettivamente $\mu=0.7689\pm0.0402$ e $\mu=0.7714\pm0.0464$ (\pm deviazione standard). Il *t*-test riporta una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi, $t(11795) = 3.18$, $p=0.001$. Per l'indice ReHo, invece, i pazienti hanno una media leggermente più alta rispetto ai sani, rispettivamente $\mu=0.9114\pm0.0160$ e $\mu=0.9088\pm0.0322$. Il *t*-test riporta una differenza statisticamente significativa anche in questo caso, $t(13227) = 6$, $p < .001$.

Conclusioni: Sia per quanto riguarda l'indice ALFF che l'indice ReHo, la differenza tra il gruppo di controllo e il gruppo dei pazienti è statisticamente significativa. Nonostante i pazienti mostrino una media delle correlazioni dei valori di ALFF più ridotta, mostrano una varianza minore rispetto ai controlli. Questo ci permette di presupporre una maggior somiglianza della popolazione clinica rispetto ai soggetti sani. La media dei pazienti nelle correlazioni dell'indice ReHo risulta invece più alta rispetto al gruppo di controllo. Anche questo suggerisce una maggior somiglianza dei pazienti con disturbo depressivo, che sono più correlati tra di loro e quindi più omogenei. Inoltre, anche il valore della varianza è in linea questa ipotesi, poiché i pazienti sembrerebbero discostarsi meno dalla media, e quindi ad "assomigliarsi" di più rispetto ai sani. Tuttavia, i gradi di libertà sono molto ampi. Questo rappresenta un limite per l'interpretazione dei dati, considerati statisticamente significativi seppure potrebbero non esserlo. Sono quindi necessarie delle analisi più sofisticate.

Per delineare e comprendere meglio il lavoro condotto, si presenta uno sfondo teorico nel quale si inserisce lo studio svolto, seguito da una presentazione dei parametri fondamentali che sono stati considerati per eseguire la ricerca, ALFF e ReHo, e come sono declinati nel disturbo depressivo. In seguito, viene spiegato lo studio, discutendone gli obiettivi e i risultati. Infine, si trattano le conclusioni e alcuni suggerimenti per le ricerche future.

Capitolo 1

Introduzione

1.1. La depressione: aspetti cognitivi e meccanismi cerebrali

I disturbi depressivi, e in particolare il disturbo depressivo maggiore (DDM), sono tra i disturbi psichiatrici più diffusi e rappresentano una delle principali cause di disabilità nel mondo. Inoltre, hanno un tasso elevato di comorbilità con altre malattie, tra cui i disturbi d'ansia e l'abuso di sostanze, che aggravano la condizione.

La depressione è riconosciuta per sintomi affettivo-cognitivi, somatici e delle funzioni neurovegetative, tra cui la marcata deflessione del tono dell'umore, la perdita di interesse e di piacere per quasi tutte le attività, anche quelle che in passato venivano svolte volentieri, iperfagia o ipofagia, insonnia o ipersonnia, agitazione o rallentamento psicomotorio, faticabilità o mancanza di energia, sentimenti di autosvalutazione o di colpa inappropriati, ridotta capacità di concentrarsi, di pensare o di prendere decisioni e pensieri ricorrenti di morte o ideazioni suicidarie (DSM-5, 2013).

Nonostante siano state condotte numerose ricerche sui correlati neuroanatomici e neurofisiologici del disturbo depressivo maggiore, nessuno dei risultati raggiunti ha i requisiti per poter essere utilizzato come strumento di diagnosi per il disturbo. Tuttavia, alcuni studi di risonanza magnetica funzionale riportano la presenza di anomalie in alcuni circuiti neuronali, soprattutto quelli associati alla ricerca della ricompensa, all'elaborazione e alla regolazione delle emozioni (DSM-5, 2013).

Molte ricerche di neuroimaging mettono in luce l'attività anomala di alcune aree cerebrali nei pazienti depressi, che in particolare manifestano una maggiore attività limbica e una ridotta attività prefrontale (DeRubeis, R.J., Siegle, G. J., e Hollon, S. D.,

2008). L'interesse maggiore ricade sull'attività dell'amigdala, superiore e prolungata rispetto ai sani, e su uno scarso controllo prefrontale.

L'amigdala è una regione limbica che svolge un ruolo fondamentale nell'elaborazione degli aspetti emozionali delle informazioni e nelle reazioni emotive. Proietta nell'ippocampo, una regione coinvolta nelle emozioni che si scatenano quando si richiama qualcosa alla memoria e nel mantenimento di tali emozioni. Si è quindi ipotizzato che il mantenimento di associazioni negative, caratteristico dei pazienti con DDM, spiegato meglio in seguito, sia dovuto all'aumento dell'attività dell'amigdala (Sheline, Y.I. et al., 1999). Questi dati suggeriscono come le anomalie nei processi neurali possano essere centrali nella manifestazione sintomatologica del disturbo depressivo.

La corteccia prefrontale, in soggetti sani, esercita un effetto inibitorio sulle regioni limbiche, tra cui sull'amigdala. Tuttavia, pazienti con depressione manifestano disfunzioni nel controllo esecutivo inibitorio della corteccia prefrontale, e pertanto l'amigdala risulta iperattiva per tempi prolungati, causando una reattività emotiva mantenuta nel tempo.

Inoltre, studi di risonanza magnetica funzionale hanno rilevato un aumento dell'attività metabolica nella corteccia cingolata anteriore. Questa regione del cervello è considerata un "nodo" di una rete estesa di strutture interconnesse tra di loro, tra cui regioni della corteccia frontale, ippocampo, amigdala, ipotalamo e tronco encefalico. Si ipotizza che questa disfunzione contribuisca ai sintomi depressivi poiché è stato dimostrato che l'attività è aumentata da ricordi autobiografici di un evento triste e diminuisce se viene trattata in modo adeguato (Davidson, R.J. et al., 1999).

Questi dati sono importanti per supportare la diagnosi, e sono necessari ulteriori studi in ambito di ricerca per migliorare e rendere più accurato il campo clinico. Ad oggi sono ancora insufficienti le conoscenze che abbiamo in ambito neurobiologico per determinare fattori patognomici obiettivi, rilevabili con tecniche oggettive, del disturbo depressivo. Pertanto, si punta a raggiungere conoscenze sempre più certe che permetterebbero una diagnosi più accurata e un trattamento più adeguato.

La terapia cognitiva (TC) è in prima linea, assieme a quella farmacologica, come cura per la depressione. L'obiettivo della TC è quello di correggere i pensieri disfunzionali ripetitivi e l'elaborazione maladattiva delle informazioni, diminuendo il disagio e la possibilità di ricaduta. Apportare modifiche cognitive, mediante la TC, si è rivelato efficace per la scomparsa o riduzione dei sintomi depressivi (DeRubeis, R.J. et al., 2008). I pazienti depressi acquisiscono con la TC la capacità di adottare delle nuove convinzioni, più positive, e un nuovo modo di elaborare le informazioni. Si è ipotizzato (DeRubeis, R.J. et al., 2008) che questo decorso clinico sia associato a cambiamenti di meccanismi neurali, in particolare a un maggior controllo inibitorio corticale. Il maggior controllo inibitorio corticale, legato alla TC, è mantenuto a sua volta da un'attività moderata delle regioni limbiche, che riduce la frequenza e l'intensità delle reazioni negative agli eventi della vita.

Da queste osservazioni si può comprendere l'importanza di sfruttare al meglio le tecniche di neuroimaging per avvicinarci sempre più alla conoscenza dei disturbi psichici, nonostante questi metodi non contribuiscano in modo determinante al processo diagnostico.

L'obiettivo di questo studio è quello di indagare la maggiore somiglianza della mappa cerebrale dei pazienti depressi, che suggerirebbe come questi elaborino le

informazioni in modo simile, a differenza dei soggetti sani che si distinguerebbero gli uni dagli altri in modo più evidente.

1.1.1. Meccanismi neurali del modello cognitivo della depressione

Aaron T. Beck, il fondatore della terapia cognitiva, propone nel 1976 un modello cognitivo della depressione. Secondo tale modello, l'acquisizione e l'elaborazione distorta di informazioni, provenienti da stimoli interni o esterni, contribuisce al mantenimento del disturbo depressivo. Gli stimoli vengono codificati, organizzati e recuperati secondo uno schema, influenzando l'interpretazione che l'individuo ha del mondo. Il termine "schema" fa quindi riferimento a credenze interne o rappresentazioni di stimoli, idee o esperienze dell'individuo. I pazienti con disturbo depressivo tendono ad avere schemi caratterizzati da credenze negative sul sé, sul futuro e sulla realtà esterna, i quali possono anche essere latenti e attivarsi a seguito di una condizione stressante. L'attivazione di schemi depressivi ha delle conseguenze sul piano cognitivo, in particolare sulla memoria, sull'attenzione e sull'elaborazione delle informazioni (Disner, S. G. et al., 2011) (*figura 1.1*).

Per quanto riguarda la memoria, tendono a richiamare con più frequenza gli eventi negativi piuttosto che quelli positivi (Mathews, A. e MacLeod, 2005). Probabilmente questo è dovuto a deficit inibitori. In altre parole, non sono capaci di distogliere dagli eventi negativi, pensandoli in modo ripetitivo. In individui depressi vi è una maggiore codifica di stimoli negativi poiché l'amigdala risulta essere iperattiva. L'elevata attività dell'amigdala sembra essere associata ad una maggiore attività dell'ippocampo, del caudato e del putamen, che a loro volta facilitano il richiamo di

informazioni negative, senza il reclutamento di regioni prefrontali (Keedwell, P. A. et al., 2005).

L'attenzione è altrettanto influenzata da deficit inibitori: i pazienti con depressione dimostrano di avere dei bias attentivi per gli stimoli emotivi negativi. Sono incapaci di allocare le risorse attentive sui segnali emotivi appropriati (Posner, M. I. e Rothbart, M. K., 2000): se un soggetto di controllo sano tende a focalizzarsi maggiormente su stimoli positivi, chi è affetto da un disturbo dell'umore tenderà a concentrarsi su stimoli tristi, non su quelli arrabbiati, né felici o neutri (Gotlib, I. H. et al., 2004). È pertanto richiesto uno sforzo maggiore quando devono distogliere l'attenzione da stimoli negativi. Al contrario, per i soggetti sani è richiesto un impegno maggiore quando devono distogliere l'attenzione da stimoli positivi. Questo crea un circuito: il disturbo genera questi bias che a loro volta mantengono il disturbo stesso.

Nei pazienti sani, le aree cerebrali associate all'attenzione svolgono il ruolo di selezione degli stimoli. Se si presta attenzione ad un determinato stimolo, la si distoglie da un altro. Questa capacità di *switching* richiede un disimpegno attivo, sotteso a processi top-down, che vede coinvolte le aree corticali di ordine superiore, come la corteccia prefrontale ventrolaterale (VLPFC), associata al controllo dello stimolo da selezionare, la corteccia prefrontale dorsolaterale (DLPFC) associata al funzionamento esecutivo e la corteccia parietale superiore (SPC), associata agli spostamenti dello sguardo (Fales, C. L. et al., 2008). Queste aree sembrano essere sotto-attivate in pazienti con depressione.

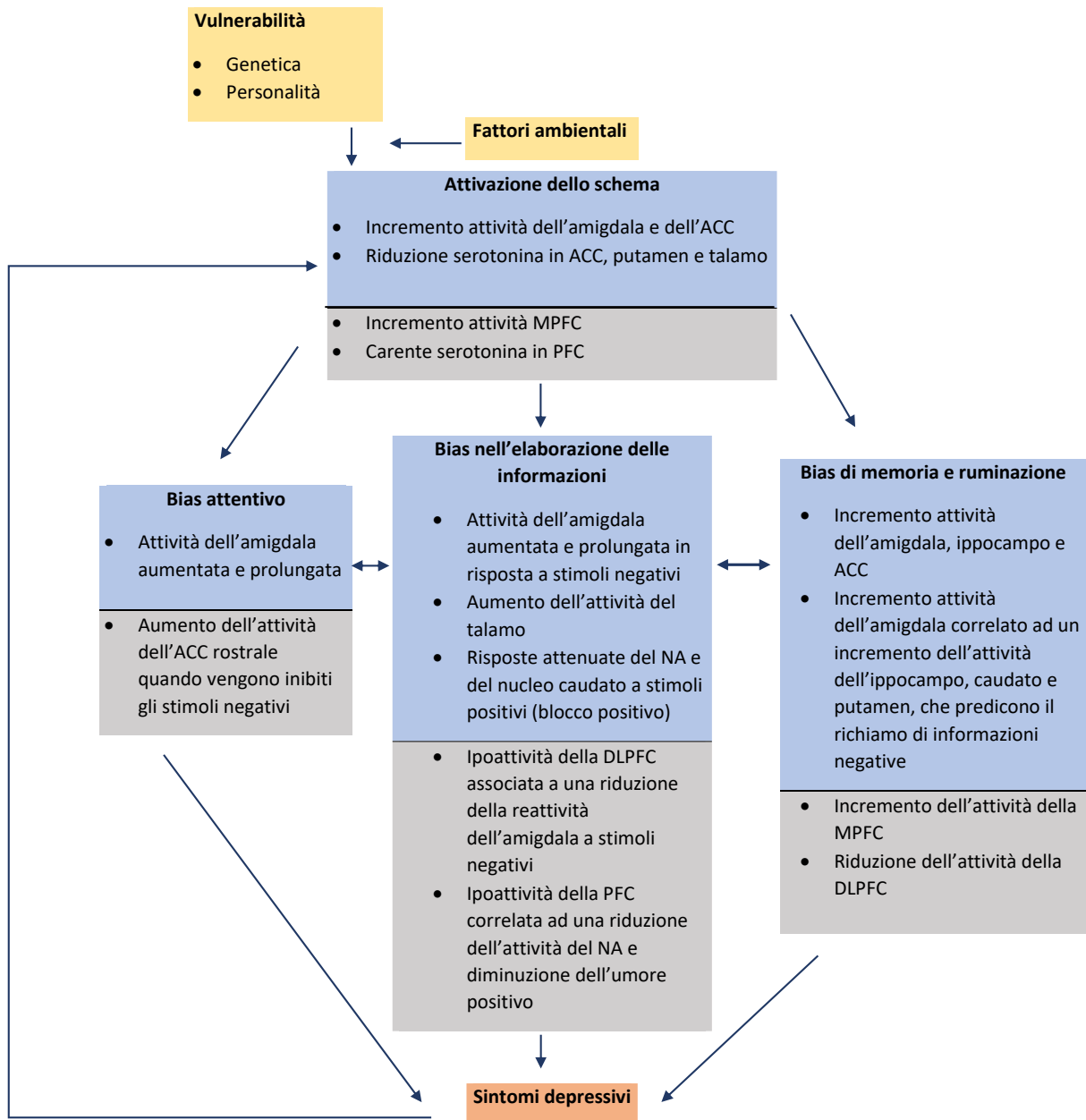


Figura 1.1. Sintesi del modello neurobiologico cognitivo integrato della depressione. Questo diagramma di flusso mostra la sequenza di eventi che si pensa siano coinvolti nello sviluppo della depressione, a partire dai fattori di vulnerabilità alla depressione e dai fattori di stress ambientale, e con conseguenti sintomi depressivi. La figura delinea gli eventi neurobiologici associati ad ogni fase del modello cognitivo: attivazione dello schema, bias attentivo, bias nell'elaborazione delle informazioni e bias di memoria e ruminazione. Le regioni cerebrali in questo diagramma sono divise in due gruppi: regioni associate al bottom-up, influenze del sistema limbico (indicato dalle caselle blu), e le regioni che mantengono le influenze del bottom-up attraverso un alterato top-down, il controllo cognitivo (indicato dalle caselle grigie). Si noti che tutti gli elementi contribuiscono direttamente ai sintomi depressivi, e che anche i sintomi depressivi rientrano nel sistema, esacerbando l'attivazione dello schema. ACC, corteccia cingolata anteriore; DLPFC, corteccia prefrontale dorsolaterale; MPFC, corteccia mediale prefrontale; NA, nucleus accumbens; PFC, corteccia prefrontale; SPC, corteccia parietale superiore (Disner, S.G., Beavers, C.G., Haigh, E.A. P. e Beck, A.T., 2011, Neural mechanisms of the cognitive model of depression, *Nature Review | Neuroscience*, Vol. 12, pag. 475)

Anche l'elaborazione delle informazioni dipende dagli schemi cognitivi che ciascuno di noi ha. Nel caso di pazienti con depressione, una volta percepito uno stimolo, tenderanno a leggerlo negativamente (Mathews, A. e MacLeod, C., 2005). Alla base di questa elaborazione vi è un'anomalia dei processi neurali. Lo stimolo arriva inizialmente al talamo che proietta verso l'amigdala, l'area deputata alle emozioni e quindi all'interpretazione della qualità emozionale dello stimolo. Inoltre, l'amigdala sembra essere regolata in parte da input inibitori indiretti della DLPFC sinistra (Davidson, R. J., 2000), che, come detto in precedenza, ha un funzionamento anomalo in pazienti con depressione. Gli studi dimostrano che nei pazienti depressi, durante lo svolgimento di un compito emotivo, si registra una maggior attivazione dell'amigdala sia in termini di intensità (circa 70%) che di durata (fino a tre intervalli più lunghi rispetto ai controlli, anche quando segue un compito non emotivo) (Drevets, W. C. N., 2001). Si è dimostrato che nei pazienti con depressione l'attivazione dell'amigdala persiste anche dopo il compito, o dopo la scomparsa dello stimolo (Schaefer, S. M. et al., 2002). Una risposta più alta dell'amigdala è associata all'elaborazione più veloce di stimoli negativi e ad un minor benessere psicologico (van Reekum, C. M. et al., 2007). Così, sembra che la risposta neurale a questi stimoli negativi sia più forte e più intensa. Un'iperattivazione dell'amigdala è quindi alla base dell'interpretazione maladattiva degli eventi esterni e delle interazioni sociali.

Negli individui sani, il mantenimento di un affetto positivo è sotteso ai circuiti della ricompensa e alla motivazione, tra cui il nucleus accumbens (Tremblay, L. K. et al., 2005). L'attività top-down della corteccia prefrontale scatena il rilascio di dopamina che incita il nucleus accumbens e l'amigdala ad attivarsi in risposta a premi (Del Arco, A. e Mora, F., 2008). Da indagini condotte con risonanza magnetica

funzionale è emerso che in individui con depressione, l'attività del nucleus accumbens e della corteccia prefrontale è drasticamente ridotta rispetto ai sani. Questo spiega come i pazienti depressi non siano sufficientemente responsivi alla ricompensa. In individui sani, il nucleus accumbens è associato alla codifica di stimoli gratificanti, che contribuiscono al rinforzo di un comportamento piacevole (Tricomi, E. M., Delgado, M. R. e Fiez, J. A., 2004). In individui depressi, la ridotta attività del nucleus accumbens comporta l'incapacità di etichettare una proprietà di uno stimolo come gratificante, inibendo i meccanismi di rinforzo e quindi compromettendo il perseguimento di comportamenti volti alla ricompensa. Questo porta al perpetrarsi dell'umore depresso e all'incapacità di mettere in atto comportamenti adattivi.

Sicuramente è fondamentale lavorare su più livelli di analisi per giungere ad una miglior comprensione di questo disturbo, cercando di arricchire i modelli eziologici e personalizzando i trattamenti per ridurre il più possibile la sofferenza associata a questo disturbo debilitante.

1.2. Il resting state

A scopi di ricerca, viene spesso richiesto ai partecipanti di compiere delle attività esplicite durante la misurazione dell'oggetto di studio. Tuttavia, i partecipanti da cui sono stati raccolti i dati per questa ricerca hanno collaborato senza svolgere alcun compito e senza ricevere nessuno stimolo, ma semplicemente prestandosi per misurare la loro attività cerebrale in condizione di riposo. Si parla di resting state, o stato di riposo: una condizione di rilassamento dell'individuo, durante la quale non è richiesto l'implemento attivo di alcuna funzione mentale, rimanendo vigile e cosciente.

Studiando il cervello con l'fMRI in resting state si è visto che alcune aree sono effettivamente a riposo, mentre altre risultano attive, la cui attività ha un significato funzionale. Si tratta di fluttuazioni emodinamiche spontanee, ulteriormente confermate anche da altre tecniche come l'elettrocorticografia (He et al., 2008) e magnetoencefalografia (Baker et al., 2014). Pertanto, le fluttuazioni emodinamiche sembrano riflettere in parte l'attività neuronale sottostante. In altre parole, in questa condizione di riposo è possibile indagare l'attività cerebrale spontanea che si verifica nelle diverse regioni cerebrali.

È necessario, tuttavia, non trascurare i cambiamenti fisiologici, quali la respirazione o i cicli cardiaci, come fattori che influenzano i cambiamenti emodinamici.

In ricerche condotte su partecipanti che svolgono un compito, le fluttuazioni spontanee vengono classificate come rumore. Ma ci sono alcuni validi motivi per indagare su questo "rumore". La ragione per cui viene utilizzata la modalità del resting state riguarda in particolare la volontà di indagare eventuali alterazioni nell'organizzazione funzionale del cervello, vale a dire valutare la mappa della connettività funzionale tra le diverse regioni cerebrali che potrebbe risultare anomala in alcune malattie neurologiche o psichiatriche. Per connettività funzionale si intende la connessione tra diverse aree cerebrali che condividono le stesse proprietà funzionali. In altre parole, si potrebbe definire come il collegamento tra aree cerebrali anatomicamente distanti ma funzionalmente connesse (Friston et al. 1993). La connettività funzionale verrà approfondita meglio in seguito.

1.2.1. Vantaggi del resting state

Studiare la connettività funzionale in stato di riposo si rivela utile per diversi motivi.

Il primo riguarda un aspetto teorico: l'attività metabolica rappresenta l'attività più dispendiosa per il nostro cervello, più dell'80%, (Raichle, M.E. e Mintun M.A., 2006). Aggiungendo un compito, l'incremento di attività neurale è basso, circa del 5% (Raichle, M.E, 2010). Pertanto, quando si vuole indagare la funzionalità cerebrale in modo completo, bisogna considerare anche l'attività spontanea. È ormai noto che in condizioni di riposo il cervello è impegnato in attività spontanee originate intrinsecamente, e in condizioni fisiologiche normali rimane sempre elettricamente e metabolicamente attivo.

Il secondo motivo riguarda invece un aspetto pratico: il resting state si può applicare a tutte le popolazioni poiché non è richiesto alcuno sforzo. Non è necessario quindi affidarsi alle capacità attive dei partecipanti, i quali possono essere anche non cooperanti, come nel caso di bambini o persone affette da patologie neurologiche o psichiche.

Oltre all'applicabilità a più popolazioni, ha il vantaggio di poter essere condotta anche durante il sonno, l'anestesia o in stati vegetativi. L'unico prerequisito è stare immobili, per ridurre al minimo gli artefatti legati al movimento. Nel caso in cui questo non possa essere soddisfatto si può ricorrere alla sedazione.

Inoltre, non vi sono problemi legati alle differenze nel livello di prestazione nell'esecuzione di un compito.

Infine, con uno stesso dataset si possono condurre indagini su più aspetti, poiché non vi sono variabili esterne (come l'esecuzione di un compito) che influenzano l'oggetto di studio.

In ambito clinico, questa tecnica è stata particolarmente utile per rilevare le differenze tra pazienti e controlli e, soprattutto, per correlare le differenze dello stato di riposo con le variabili cliniche.

Si può dedurre che lo studio della connettività intrinseca, misurata con fMRI in resting state, abbia un potenziale per permettere l'acquisizione di maggiori informazioni diagnostiche e prognostiche di pazienti con patologie, seppure, come già sottolineato in precedenza, i risultati derivanti dal neuroimaging non costituiscano elementi determinanti per la diagnosi.

1.3. La risonanza magnetica funzionale (fMRI)

La risonanza magnetica funzionale (fMRI, *functional Magnetic Resonance Imaging*) è una tecnica di neuroimaging non invasiva, non dolorosa e non pericolosa, della durata di circa 40-55 minuti, utilizzata per visualizzare l'attività delle aree cerebrali sia in soggetti sani che in persone affette da una patologia. Ha una risoluzione temporale discreta e un'eccellente risoluzione spaziale, nell'ordine dei millimetri, che costituisce uno dei suoi principali punti di forza. Ad oggi, è uno degli strumenti fondamentali in ambito neurologico.

L'attività neurale non viene misurata direttamente, ma viene inferita sulla base dei cambiamenti metabolici ed emodinamici. Si basa sul principio che i neuroni in attività hanno bisogno di più glucosio e di più ossigeno. Pertanto, i vasi cerebrali fanno affluire una maggiore quantità di sangue nelle regioni attive per rispondere alle richieste

energetiche. L'fMRI rileva quindi le regioni del cervello più attive, in situazioni diverse, registrando le variazioni del flusso ematico. Il segnale varia quindi in base al livello di ossigenazione del sangue in una determinata area cerebrale.

L'fMRI viene impiegata spesso in ambito di ricerca e misura l'attività neuronale di soggetti generalmente impegnati nello svolgimento di un compito o ai quali viene somministrato uno stimolo. Lo scopo è quello di individuare le aree attive durante lo svolgimento di un task, mostrate attraverso mappe di attivazione. Tuttavia, come già detto, questo studio si basa su misure di fMRI registrate in resting state che, come si è visto nel paragrafo precedente, ha apportato alcuni vantaggi.

1.3.1. Il segnale BOLD

Le variazioni del segnale, e quindi l'attività cerebrale, possono essere rilevate usando il segnale BOLD (*Blood Oxygenation Level Dependent*). Ogawa e i suoi colleghi furono i primi a riconoscere, negli anni Novanta, l'importanza del contrasto BOLD, segnale che dipende interamente dai livelli di ossigeno nel sangue.

Il segnale BOLD si basa sulle differenze di risonanze magnetiche che si registrano tra flusso ematico ossigenato (ossi-emoglobina) e flusso ematico deossigenato (deossi-emoglobina). La prima presenta caratteristiche diamagnetiche, ovvero viene respinta da campi esterni, mentre la seconda è paramagnetica ed è attirata da un campo esterno. La vicinanza di queste due proprietà provoca una distorsione del campo magnetico. L'fMRI sfrutta questa proprietà magnetica dell'emoglobina, utilizzandola come mezzo di contrasto endogeno.

Una maggiore intensità del segnale BOLD si associa alla riduzione della concentrazione di emoglobina non ossigenata (deossigenata). Al contrario, il segnale

BOLD si riduce quando l'emoglobina deossigenata aumenta. Le regioni più attive ricevono più sangue, e questo sangue rilascia più ossigeno. L'fMRI rileva quindi le aree in cui vi è un aumento dell'attività neuronale misurando il rapporto tra ossiemoglobina e deossiemoglobina. In altre parole, misura la variazione dell'ossigenazione sanguigna, che dipende dall'attività neuronale che un determinato contesto scatena (sia durante lo svolgimento di compiti che in resting state). L'attivazione di una funzione cerebrale è associata ad un cambiamento di richiesta energetica e, pertanto, aumenta il flusso ematico nella zona popolata dai neuroni coinvolti in tale funzione. Questo permette di utilizzare l'emoglobina come agente di contrasto endogeno per lo studio dell'attività neuronale, rendendo visibili informazioni altrimenti non apprezzabili.

1.4. La connettività funzionale

La connettività funzionale è definibile come la sincronia nell'attività neurale tra aree cerebrali differenti (Rosazza C., Minati L., 2011).

L'fMRI in condizioni di riposo permette di valutare la connettività funzionale tra aree cerebrali distanti tra di loro: se vi è una dipendenza temporale nelle fluttuazioni emodinamiche spontanee in determinate regioni del cervello, si presume che queste siano correlate a livello funzionale. È stato visto come regioni anatomicamente distanti abbiano alti livelli di correlazione del segnale BOLD (Friston et al., 1993). Queste aree condividono e sostengono le stesse funzioni cognitive, costituendo quindi delle reti.

Tra le reti a maggiore connettività si ricorda la *Default Mode Network* (DMN), in italiano "rete della condizione di default", costituita dal precuneo, dalla regione posteriore del giro del cingolo, dall'ippocampo, dalla regione frontale mediale, dalla corteccia parietale posteriore e dalla corteccia temporale bilaterale (*figura 1.2*).

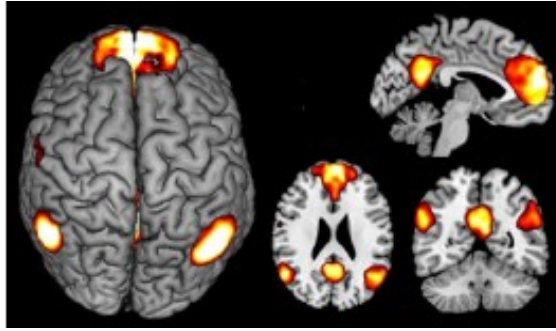


Figura 1.2. Default mode network (DMN) (Rosazza C., Minati L., 2011, Resting-state brain networks: literature review and clinical applications, *Neurol Sci*, 32, 775)

Questa rete risulta essere attiva soprattutto in stato di riposo, mentre si dimostra relativamente disattivata quando il soggetto svolge un compito ed è orientato verso un obiettivo esterno. Per questo motivo si chiama “rete di default”, ad indicare lo stato del cervello in condizione di riposo. Le reti attivate in stato di riposo vengono definite *resting state networks* (RSN), di cui la DMN è tra le più note. Tra le altre reti fortemente connesse in resting state si riconoscono quella uditiva, visiva, visuo-spaziale, del linguaggio e del controllo esecutivo (Rosazza C., Minati L., 2011).

Non è semplice definire la funzione della DMN, dato che sono coinvolte più aree, ognuna con un ruolo diverso. Tuttavia, si è ipotizzato che rifletta la vita interna del cervello. Quando non siamo impegnati in nessun compito e ci rilassiamo, viene naturale sognare ad occhi aperti, ricordare eventi o immaginare situazioni. L’attività della DMN è quindi correlata soprattutto con pensieri autoriferiti, con il mind-wandering (pensieri che “vagabondano”), con la cognizione sociale, con l’introspezione e con la memoria autobiografica. Questa ipotesi viene chiamata “pensiero interno” (Bear, M.F., Connor B.W e Paradiso, M.A, 2016). Alcuni studi (Addis, D.R., Wong A.T. e Schacter D.L. 2007) hanno dimostrato come l’attività neurale associata a compiti di memoria autobiografica coinvolga l’ippocampo e le aree neocorticali appartenenti alla DMN. Si

potrebbe quindi presumere che richiamare ricordi alla memoria attivi il cervello come se si stesse sognando ad occhi aperti la propria vita.

Un'altra ipotesi sulla funzionalità della DMN è detta "ipotesi della sentinella" (Bear, M.F. et al., 2016). Si basa sull'idea che anche quando ci stiamo riposando, teniamo sotto controllo l'ambiente che ci circonda (si pensi al fatto che ci siamo evoluti per essere sempre in allerta). Al contrario, quando stiamo svolgendo un'attività distogliamo l'attenzione dal resto e rimaniamo concentrati su quello che stiamo facendo.

Si è ipotizzato che questa rete svolga un ruolo in alcuni disturbi, tra cui quello depressivo. Un'alterazione della DMN può cambiare il modo in cui si percepiscono gli eventi, oltre che il modo di ragionare (Wolf, R.C. et al., 2011). Questo potrebbe condurre a sintomi analoghi a quelli della depressione maggiore, tra cui un'alterazione affettivo-cognitiva, che comprende una difficoltà nel riconoscimento e nell'elaborazione delle emozioni.

L'iperconnettività della DMN sembra essere associata inoltre al pensiero ruminativo di un episodio depressivo (Zhou, H.X et al., 2020). La ruminazione è fortemente associata alla depressione: i pazienti depressi tendono a focalizzarsi ripetitivamente su pensieri negativi, che a loro volta contribuiscono al mantenimento del disturbo.

Grimm S. e colleghi (2009) hanno condotto uno studio i cui risultati affermano che vi è un'associazione tra la gravità dei sintomi depressivi e l'iperattivazione della DMN durante lo svolgimento di un compito che prevede di riconoscere l'emozione di uno stimolo facciale. A conferma di questi risultati, Sheline Y. I., nello stesso anno, dimostra che i pazienti con depressione falliscono nell'attivazione della DMN quando devono visualizzare passivamente e rivalutare le immagini emotive negative.

Ulteriori studi (Sambataro et al., 2013) mettono in luce una connessione alterata tra la DMN e lo striato, regione che svolge un ruolo importante nella ricerca della ricompensa. La ridotta connettività tra queste aree sembrerebbe essere associata a sintomi depressivi quali l'anedonia e la mancanza di motivazione.

Hamilton J.P. e colleghi (2011) evidenziano come anche l'interazione dei sottosistemi della DMN possa influire sul disturbo depressivo. Hanno dimostrato una ridotta efficacia nella connettività a riposo dal sottosistema anteriore al sottosistema ventrale nei pazienti con depressione, contribuendo all'iperattività limbica e paralimbica. Questo conferma un ruolo fondamentale della connettività alterata tra questi due sottosistemi, che mediano la memoria e l'elaborazione autoreferenziale, nella patogenesi della DDM.

Sono quindi promettenti gli studi in resting state soprattutto per quanto riguarda il confronto delle RSN tra popolazioni cliniche e soggetti sani.

1.5. Stato dell'arte

Ad oggi il disturbo depressivo maggiore colpisce circa il 3.8% della popolazione mondiale: circa 280 milioni di persone nel mondo ne soffrono (WHO, 2021). Si stima che nel 2030 il disturbo depressivo maggiore sarà al primo posto per l'impatto economico sulla sanità pubblica.

Non è ancora ben chiara la patogenesi di questo disturbo, tuttavia, si pensa che l'esordio sia dovuto all'azione congiunta di fattori genetici, biologici, psicologici e sociali.

Non è rilevabile da tecniche di neuroimaging o da analisi mediche poiché non ci sono fattori patognomici oggettivi per la diagnosi, la quale viene formulata sulla base

dei sintomi riportati dal paziente. Risulta quindi importante tentare di accrescere le conoscenze fisiopatologiche per giungere ad una diagnosi sempre più precisa e fornire trattamenti sempre più adeguati.

L'utilizzo dell'fMRI in passato ha portato a numerose scoperte nell'ambito della ricerca, sfruttabili a supporto della diagnosi, e si presume abbia un alto potenziale anche per le ricerche future, soprattutto per quanto riguarda il suo impiego in resting state, per rilevare fattori neurobiologici che rendano l'individuazione del disturbo depressivo più oggettiva.

Tra gli studi svolti in passato, molti erano volti alla ricerca di cambiamenti neurobiologici funzionali e strutturali in persone con disturbo depressivo. Le analisi sono state compiute spesso sulla base delle metriche utilizzate anche in questo studio, l'ampiezza delle fluttuazioni a bassa frequenza e l'omogeneità regionale; tuttavia, finora la maggior parte degli studi si è concentrata solo sulle alterazioni di questi parametri nei pazienti con depressione senza soffermarsi troppo su un possibile marker biologico della patologia, definibile da tali alterazioni. Seppure l'obiettivo di questo studio non sia individuare un marker biologico che definisca il disturbo depressivo, la ricerca di una coerenza del resting state in pazienti con depressione, così come le ricerche passate, potrebbero fornire alcuni indizi per le ricerche future che puntano ad accrescere le conoscenze sulle caratteristiche fisiopatologiche determinanti per il disturbo.

Per avere un quadro generale delle conoscenze attuali sull'ALFF e ReHo in pazienti depressi, si passano in rassegna alcuni studi recenti che hanno trattato questo tema.

Uno studio pubblicato nel 2022 da Chen Q. e colleghi ha dimostrato che i pazienti depressi, confrontati con soggetti di controllo sani, riportano livelli di ALFF più

alti nel caudato e nel corpo calloso destro. L'obiettivo era quello di mettere in relazione le anomalie cerebrali riscontrate con i punteggi ottenuti nell'*Hamilton Depression Rating Scale* (HAMD). Hanno tentato di considerare il potenziale valore diagnostico di queste caratteristiche individuate adottando un approccio di apprendimento automatico¹. Le conclusioni raggiunte sostengono che l'aumento di ALFF in pazienti con depressione potrebbe essere un potenziale marcatore di neuroimaging per discriminare individui con DDM e soggetti sani.

Lai, C.H. e Wu, Y.T., nel 2016 hanno riscontrato che i pazienti con DDM hanno valori ReHo inferiori rispetto ai controlli nella corteccia cingolata anteriore destra e nel lobo parietale sinistro. Al contrario, hanno trovato nei pazienti valori ReHo più alti nel lobo temporale inferiore destro e nel cervelletto destro. Inoltre, i valori ReHo nella corteccia cingolata anteriore sono correlati negativamente con la gravità della depressione e con la durata della malattia.

Nel 2021 Liu S. e colleghi hanno condotto invece uno studio sul riconoscimento delle espressioni facciali nei pazienti con depressione confrontando i valori ReHo del gruppo clinico con quello del gruppo di controllo sano. Hanno presentato due stimoli facciali in sequenza e utilizzato poi un test di riconoscimento espressivo, confrontando i differenti risultati tra pazienti con DDM e soggetti sani. In seguito, hanno confrontato i valori ReHo tra i due gruppi, rilevati con fMRI, con l'obiettivo di indagare le caratteristiche dell'attività cerebrale a riposo e associarle sia ad aspetti clinici che

¹ L'approccio di apprendimento automatico è basato sulla tecnica delle macchine a vettori di supporto (SVM). Ha un grande potenziale per trovare l'iperpiano di separazione ottimale per la diagnosi clinica. Quindi, è ampiamente usato per condurre modelli di classificazione basati sui dati di MRI nelle malattie mentali, in particolare disturbo depressivo maggiore (Chen, Q., Bi, Y., Zhao, X., Lai, Y., Yan, W., Xie, L., Gao, T., Xie, S., Zeng, T., Li, J., Kuang, S., Gao, L., & Lv, Z. (2022). Regional amplitude abnormalities in the major depressive disorder: A resting-state fMRI study and support vector machine analysis. *Journal of affective disorders*, 308, 1–9)

all'accuratezza con cui i pazienti con DDM riconoscono le espressioni facciali. Dai risultati è emerso che i pazienti con DDM sono meno accurati nel riconoscimento delle espressioni facciali e presentavano un tempo di reazione più lungo. Il gruppo clinico tende a definire le espressioni positive come neutre, e quelle neutre come negative. Inoltre, rispetto al gruppo di controllo, i valori ReHo dei pazienti depressi sono inferiori rispetto ai soggetti sani nel giro paraippocampale sinistro, talamo sinistro, putamen e giro angolare destro. Al contrario, risultano superiori nella regione frontale anteriore sinistra, giro temporale mediale sinistro e giro frontale mediale destro (figura 1.3).

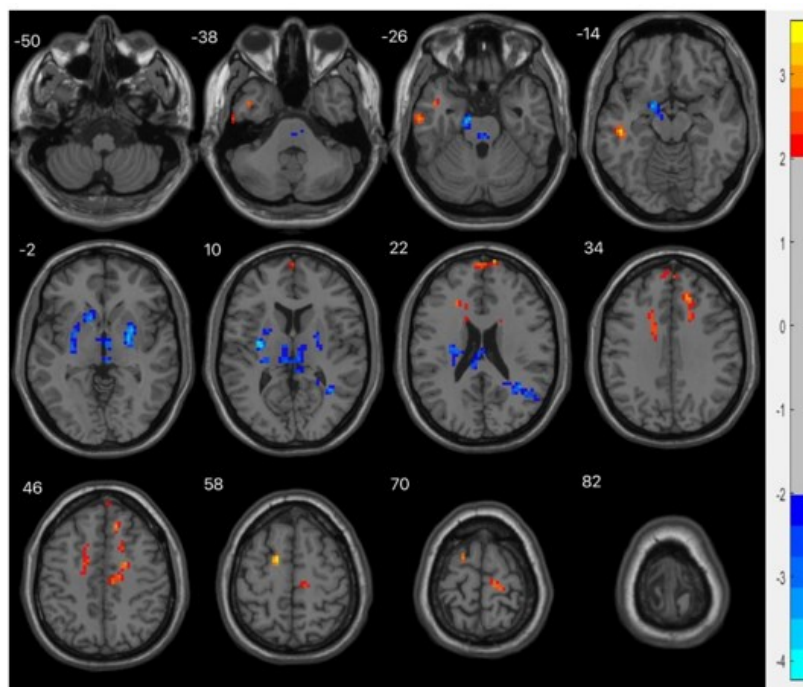


Figura 1.3. Regioni con valori ReHo alterati in pazienti con DDM confrontata con il gruppo di controllo. I valori cromatografici rappresentano il valore t, che indica i livelli di ReHo. Il rosso indica l'area in cui ReHo è significativamente aumentata, il blu indica l'area in cui è significativamente diminuita (Sijia Liu, Ruihua Ma, Yang Luo, Panqi Liu, Ke Zhao, Hua Guo, Jing Shi, Fude Yang, Yunlong Tan, Shuping Tan e Zhiren Wang, 2021, Facial Expression Recognition and ReHo Analysis in Major Depressive Disorder. *Frontiers in Psychology*. 12, 8)

Il giro frontale mediale fa parte della DMN ed è coinvolto in diversi processi emotivi. Di fatti, danni in tale regione portano a disfunzioni nella regolazione delle emozioni. L'anomalia riscontrata in quest'area potrebbe quindi essere collegata ai bias

nei processi cognitivi delle emozioni negative nei pazienti con DDM. Gli autori concludono infine che non vi sono correlazioni tra i valori ReHo e la gravità dei sintomi depressivi, a contrario di quanto avevano affermato Lai, C.H. e Wu, Y.T. nel 2016. Si presume quindi che le differenze nei valori ReHo sottendano alla malattia stessa e non riguardino i sintomi clinici.

Alla luce di questi risultati, è chiara la necessità di approfondire con ulteriori ricerche in che modo le alterazioni ALFF e ReHo possano indicare la presenza di un disturbo depressivo e in che misura sono discriminanti.

Capitolo 2

Ampiezza delle fluttuazioni a bassa frequenza (ALFF)

La risonanza magnetica funzionale a riposo ha attirato sempre più attenzione dopo lo studio di Biswal e colleghi del 1995. In tale ricerca è emerso che le fluttuazioni a bassa frequenza (LFF, *Low Frequency Fluctuations*) del segnale BOLD misurato a riposo erano sincronizzate nelle corteccie motorie di soggetti sani, concludendo che le correlazioni delle fluttuazioni a bassa frequenza siano una manifestazione dell'attività neurale spontanea e di una connettività funzionale del cervello.

Il cervello umano è un complesso sistema dinamico in grado di generare una grande quantità di onde che oscillano, a supporto delle funzioni cerebrali (Zuo, X.N. et al., 2010). Per comprendere meglio: un'onda è composta da diversi parametri, tra cui l'ampiezza e la frequenza. L'ampiezza si riferisce alla variazione massima di tensione raggiunta, vale a dire l'altezza dell'onda fino alla cresta, misurata in volt (V), o meglio millivolt (mV) o microvolt (μV) nel caso di segnali cerebrali. Quanto più è maggiore l'energia, tanto più l'ampiezza sarà maggiore. La frequenza, invece, è il numero di oscillazioni al secondo, misurate in hertz (Hz) (Trapanotto, M., 2014) (*figura 2.1*).

L'ampiezza delle fluttuazioni a bassa frequenza (ALFF, *Amplitude of Low Frequency Fluctuations*) è definita come la potenza totale nella gamma di frequenze tra 0.01 Hz e 0.08 Hz (Zang, Y. et al., 2007), correlata al livello di ossigeno nel sangue.

ALFF è una metrica molto efficace per rilevare le oscillazioni a bassa frequenza spontanee, che si osservano in un cervello umano in condizioni di riposo mediante fMRI. Si potrebbe dire che ALFF riflette l'intensità o la forza delle oscillazioni a bassa frequenza (LFO, *low frequency oscillations*) (Zuo, X.N. et al., 2010).

ALFF si calcola a partire da un voxel, per il quale si converte la serie temporale in frequenza usando la trasformata di Fourier rapida (FFT, *Fast Fourier Transform*)². Viene calcolata la radice quadrata dello spettro di potenza, viene fatta poi la media e infine viene normalizzata attraverso un intervallo di frequenza predefinito (“ALFF ad un dato voxel”).

Negli anni sono aumentate sempre più le ricerche sulle fluttuazioni spontanee del segnale BOLD, seppure non sia ancora ben chiara la loro funzione (Bianciardi, M. et al. 2009).

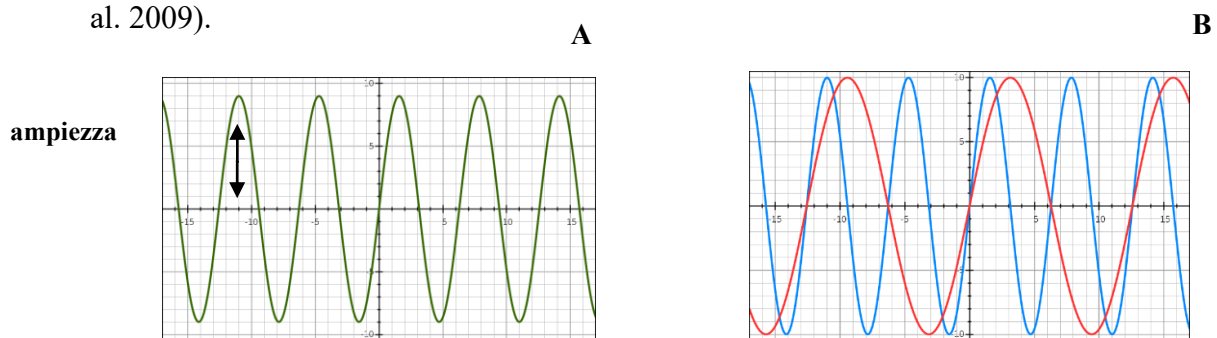


Figura 2.1. Esempificazione di un’onda. A. Ampiezza. B. In azzurro un’onda a frequenza maggiore. In rosso un’onda a frequenza minore

In anni meno recenti, le idee più comuni sostenevano che questa attività riflettesse i fenomeni respiratori e cardiovascolari (Birn, R. et al., 2006), dato che vi è una coincidenza spettrale tra il segnale BOLD delle LFO e le fluttuazioni dei fenomeni

² La trasformata di Fourier è una trasformata integrale, ossia un operatore lineare che trasforma funzioni in altre funzioni, realizzato tramite un integrale. La trasformata di Fourier rapida permette di ridurre il numero di operazioni necessarie. Permette di scomporre un segnale generico in una somma infinita di sinusoidi con frequenze, ampiezze e fasi diverse. (*Enciclopedia della scienza e della tecnica*, Istituto dell'Enciclopedia Italiana, 2007-2008)

vascolari sistemici, come le onde di Mayer³ (Julien C., 2006). Tuttavia, Yamazaki e colleghi, nel 2007, attraverso approcci di topografia ottica ad infrarossi, sono stati in grado di distinguere le pulsazioni cerebrali dai fenomeni cardiovascolari, suggerendo che le LFO sono almeno parzialmente indipendenti dalle fluttuazioni cardiovascolari e che hanno un ruolo nel funzionamento cerebrale.

Alcuni studi (Zuo, X.N. et al., 2010) hanno dimostrato che le oscillazioni a bassa frequenza sono preponderanti nella materia grigia piuttosto che nella materia bianca, suggerendo un collegamento con i processi neurali.

All'interno della materia grigia, le ampiezze più grandi si sono riscontrate nelle strutture del mesencefalo associate alla DMN. Come si è già detto, questa rete è caratterizzata da una maggiore attività metabolica e neurale in condizioni di riposo. Pertanto, Raichle M.E. nel 2009 propone di considerare l'attività in questa rete come baseline fisiologica del nostro cervello. I risultati raggiunti da Zuo X.N. e colleghi (2010) supportano quindi l'idea che le regioni della DMN rappresentino il nucleo funzionale delle dinamiche del cervello a riposo. Un'ulteriore conferma è data dal fatto che queste stesse aree presentano marcate riduzioni delle ampiezze delle oscillazioni a bassa frequenza durante lo svolgimento di un compito. Si presume che questo sia dovuto all'esigenza di ridistribuire le risorse attentive e cognitive anche in altre aree.

Tra le aree più importanti per la rilevazione dell'ALFF si trovano la corteccia visiva, la corteccia cingolata posteriore e il precuneo, il talamo, la corteccia prefrontale

³ Le onde di Mayer sono oscillazioni della pressione arteriosa che si verificano spontaneamente in soggetti coscienti a una frequenza inferiore rispetto quella della respirazione (~0,1 Hz nell'uomo). Le onde Mayer sono strettamente associate alle oscillazioni sincrone dell'attività nervosa simpatica efferente e sono quasi invariabilmente potenziate durante gli stati di attivazione simpatica. Per questo motivo, l'ampiezza di queste oscillazioni è stata proposta come misura surrogata dell'attività simpatica, sebbene in assenza di una chiara conoscenza della loro fisiologia sottostante. Alcuni studi hanno suggerito che le onde Mayer derivino dall'attività di un oscillatore endogeno situato nel tronco cerebrale o nel midollo spinale (Julien C. (2006). The enigma of Mayer waves: Facts and models. *Cardiovascular research*, 70(1), 12–21).

mediale, la corteccia cingolata anteriore, il giro temporale e la corteccia frontale laterale (figura 2.2.) (Zuo X.N. et al., 2010).

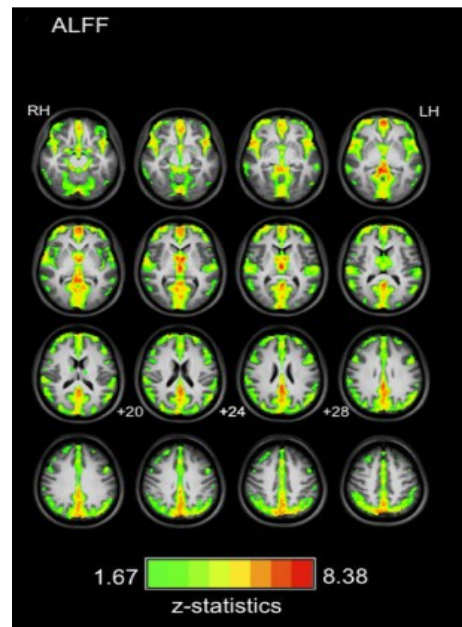


Figura 2.2. Ampiezza delle oscillazioni spontanee a bassa frequenza nel cervello a riposo. Le statistiche Z mostrano l'ampiezza delle fluttuazioni a bassa frequenza significativamente rilevabili in tutto il cervello. RH = emisfero destro, LH= emisfero sinistro (Zuo, X. N., Di Martino, A., Kelly, C., Shehzad, Z. E., Gee, D. G., Klein, D. F., Castellanos, F. X., Biswal, B. B., & Milham, M. P. (2010). The oscillating brain: complex and reliable. *NeuroImage*, 49(2), 1432–1445).

Uno studio di Yang H. e colleghi (2007) ha valutato come l'ALFF rifletta gli stati fisiologici cerebrali in un gruppo di soggetti sani utilizzando il paradigma occhi aperti-occhi chiusi. Gli autori hanno trovato un ALFF maggiore nella corteccia visiva durante la prima condizione (occhi aperti) piuttosto che durante la seconda (occhi chiusi). È ormai risaputo che la corteccia visiva si attiva ad input visivi, e pertanto gli autori ritengono che la media della frazione di estrazione dell'ossigeno (OEF, *Oxygen Extraction fraction*) nel cervello, vale a dire la quantità di ossigeno che un tessuto prende dal flusso sanguigno per mantenere la sua funzione e la sua integrità morfologica (Sheng Xie, 2014), definisca il livello base dell'attività neuronale quando i soggetti

riposano ad occhi aperti. Dato che ALFF è presente in modo diverso nella corteccia visiva quando si hanno gli occhi aperti piuttosto che chiusi, gli autori ritengono che sia un indice in grado di riflettere, e quindi di distinguere, questi due stati cerebrali, rilevati con un'analisi di fMRI a riposo. Pertanto, si potrebbe dedurre che ALFF sia un indice in grado di differenziare stati cerebrali differenti.

Inoltre, dai risultati di questo studio emerge che le fluttuazioni spontanee più marcate si trovano nella corteccia cingolata posteriore (PCC), nel precuneo e nella corteccia prefrontale mediale (MPFC). Queste aree compongono in parte la DMN, confermando ancora una volta l'attività a riposo di questa rete, suggerita dalla presenza di un elevato flusso sanguigno cerebrale e un elevato tasso metabolico in condizioni di riposo, a livelli significativamente più alti rispetto ad altre aree cerebrali.

Gli autori concludono quindi che ALFF riflette gli stati fisiologici cerebrali. ALFF potrebbe avere una relazione con l'energia del cervello e la sua morfologia, riassumendo le caratteristiche dell'ampiezza e le proprietà dell'attività cerebrale locale. Potrebbe inoltre fornire un marcatore neurale che può essere utilizzato per evidenziare, in condizioni patologiche, le regioni del cervello con alterate ampiezze a bassa frequenza.

2.1. ALFF in pazienti con depressione

Dopo gli studi di Biswal del 1995 sull'fMRI in stato di riposo, è stata posta più attenzione sul cervello a riposo nelle popolazioni cliniche (Zuo, X.N., 2010). Molti studi hanno indagato l'impatto della malattia psichiatrica e neurologica sulla connettività funzionale, cioè su come siano distribuite a livello spaziale le fluttuazioni a bassa frequenza. Tuttavia, gli studi più recenti si sono concentrati sulla misura delle ampiezze di tali fluttuazioni. Si ritiene che le analisi delle ampiezze di LFO potrebbero

rappresentare un ulteriore indicatore potenzialmente affidabile delle differenze interindividuali e tra gruppi.

Uno studio pubblicato nel 2020 da Gong J. e colleghi evidenzia che i pazienti con DDM hanno delle anomalie nei valori di ALFF se confrontati con i soggetti sani. In particolare, mostrano un ALFF maggiore nel giro superiore frontale destro (compresa corteccia orbitofrontale, corteccia prefrontale mediale, corteccia cingolata anteriore), insula bilaterale, che si estende allo striato e al giro sopramarginale sinistro; e un ALFF minore nel cervelletto bilaterale, nel precuneo bilaterale e nella corteccia occipitale sinistra.

L'insula è una struttura corticale che ha molte connessioni con aree della corteccia e del sistema limbico, che implica diverse funzioni cognitive, affettive e regolatorie, tra cui la consapevolezza di sé, risposte emotive e processi empatici (Menon, V. e Uddin, L. Q., 2010). Questo potrebbe in parte spiegare le difficoltà dei pazienti con DDM nell'integrazione cognitiva ed emotiva. In aggiunta, i cambiamenti nell'attività dell'insula sono l'effetto di alcuni trattamenti per la depressione, tra cui i farmaci, la stimolazione cerebrale profonda e la terapia cognitivo-comportamentale, suggerendo un ruolo dell'insula nella risposta ai trattamenti antidepressivi e più in generale alla remissione dei sintomi (McGrath, C. L. et al., 2013). La corteccia prefrontale è un'altra area chiave per il disturbo depressivo, che sottende ai processi attentivi, al controllo cognitivo, alla motivazione e alle emozioni (Phillips, M. L., Ladouceur, C. D. e Drevets, W. C., 2008). I pazienti con DDM dimostrano inoltre una riduzione della materia grigia in queste regioni: un aumento di attività nella corteccia prefrontale posteriore mediale e nell'insula potrebbe essere una risposta compensatoria dei pazienti con DDM ai deficit strutturali di questa popolazione clinica.

Il lobo posteriore del cervelletto è coinvolto nelle emozioni, nella consapevolezza e nei processi cognitivi delle funzioni di ordine superiore. Ci sono sempre più evidenze della connessione del cervelletto ad aree della corteccia che contribuiscono alla patofisiologia dei disturbi psichiatrici (Shakiba, A., 2014). La manifestazione di un ALFF ridotto in questa area fornisce un'ulteriore evidenza del suo ruolo nella patofisiologia dei disturbi affettivi. Il lobo occipitale comprende molte regioni anatomiche della corteccia visiva e contribuisce all'elaborazione delle informazioni visive e alla comunicazione con la corteccia cerebrale. Gioca inoltre un ruolo nella percezione delle emozioni facciali. La riduzione dell'attività intrinseca in questa regione suggerisce che i bias nei disturbi affettivi potrebbero iniziare con dei bias nell'elaborazione visiva, che potrebbe causare una serie di sintomi cognitivi ed affettivi. La corteccia cingolata è un'altra regione importante per la regolazione emotiva, le sensazioni e per mettere in atto dei comportamenti.

Questi risultati si inseriscono in una letteratura sempre più ampia dell'attività cerebrale in condizioni di riposo e fornisce utili informazioni sulla patofisiologia delle disfunzioni cerebrali nel disturbo depressivo, con la prospettiva di sviluppare nuovi trattamenti e strategie di intervento efficaci.

Molte ricerche si sono focalizzate sull'ALFF relativo ad alcuni aspetti del disturbo depressivo, anziché al disturbo depressivo in generale, poiché in alcuni casi si è visto che le anomalie dell'ALFF non sono uguali in tutti i pazienti con DDM, ma variano da persona a persona in base a diverse caratteristiche del disturbo stesso. Per esempio, è stato analizzato l'ALFF in relazione all'aspetto ruminativo (Rosenbaum D. et al., 2020), all'ideazione suicidaria (Lan M. J. et al., 2019), all'aver avuto traumi durante l'infanzia (Wu Z. et al., 2021), alla resistenza al trattamento con antidepressivi

(Guo W. et al., 2012; Zhang A. et al., 2019) o all'età di insorgenza del DDM (Guo W. et al., 2013). Vedremo nel dettaglio come queste caratteristiche sono state associate all'ALFF, per avere quindi un esempio del modo in cui questo indice possa essere sfruttato.

2.1.1. ALFF e ruminazione

Rosenbaum D. e colleghi nel 2020 hanno esaminato l'ALFF nella ruminazione spontanea o indotta in pazienti con DDM attraverso la spettroscopia funzionale nel vicino infrarosso (fNIRS, *functional Near-Infrared Spectroscopy*)⁴. Sia i soggetti sani che i pazienti depressi manifestano un ALFF più elevato durante la ruminazione piuttosto che in condizione di riposo, soprattutto nelle aree temporo-parietali. Tuttavia, gli autori ritengono che questo sia dovuto ad un aumento cognitivo dovuto dall'induzione dei pensieri ruminativi, altrimenti la ruminazione sarebbe associata ad un ALFF ridotto.

La ruminazione è definita come un processo cognitivo perseverante e pessimista, autoriferito e spesso focalizzato sul passato. Come detto anche nel primo capitolo, questi processi sono stati spesso associati alla DMN: in studi precedenti (Jones N. P., Fournier J. C. e Stone L. B., 2017) la ruminazione è stata associata ad un aumento dell'attività della DMN e della rete di controllo cognitivo (CCN).

⁴ La spettroscopia funzionale del vicino infrarosso (fNIRS) è una tecnica non invasiva di neuroimaging funzionale, una rappresentazione ottica che misura i cambiamenti nelle concentrazioni di emoglobina all'interno del cervello, cioè le differenze tra emoglobina ossigenata (O₂Hb) ed emoglobina deossigenata (HHb), per mezzo degli spettri caratteristici dell'assorbimento di emoglobina nella gamma vicino-infrarossa (radiazione elettromagnetica con banda di frequenza dello spettro elettromagnetico inferiore a quella della luce visibile, ma maggiore di quella delle onde radio) (Sangani, S., Lamontagne, A., & Fung, J. (2015). Cortical mechanisms underlying sensorimotor enhancement promoted by walking with haptic inputs in a virtual environment. *Progress in brain research*, 218, 313–330)

2.1.2. ALFF e ideazione suicidaria

Lam M.J. e colleghi nel 2019 si sono focalizzati sull'associazione dell'ALFF con l'ideazione suicidaria, che chiameremo SI (*Suicidal Ideation*). È molto importante cercare di identificare i pattern di attività neurali associati alla SI poiché il suicidio rappresenta uno dei problemi di salute pubblica più gravi. Questi studi potrebbero contribuire alla creazione di strumenti clinici in grado di prevedere con più accuratezza il rischio di suicidio e potrebbero essere utili al monitoraggio degli effetti del trattamento.

Dai risultati di questa indagine è emerso che i pazienti depressi con SI in condizioni di riposo, confrontati con i pazienti depressi senza SI, presentano livelli di ALFF maggiori nell'ippocampo destro, nel talamo e nel caudato.

L'ippocampo è un'area associata alla memoria, e dato che vi è un'anomalia nell'attività cerebrale a riposo, gli autori hanno ritenuto utile la somministrazione di un compito di memoria per indagarne la relazione con l'ideazione suicidaria. Di fatti, è emerso che i pazienti con SI richiamano i ricordi in tempi più lunghi. Tuttavia, non compare un deficit di memoria, vale a dire non è connotata come “migliore” o “peggiore”. Pertanto, l'elevata attività nell'ippocampo trovata nei pazienti con SI può riflettere un modo anomalo di elaborare le informazioni in memoria quando sono in condizioni di riposo. Invece, per coloro che hanno effettivamente tentato il suicidio, e non solo avuto l'ideazione, studi precedenti hanno riscontrato deficit di memoria veri e propri (Stewart G.J. et al., 2017).

Il talamo invece è un'area associata all'elaborazione emozionale del dolore, che spesso guida i sentimenti suicidi (Shneidman, E.S., 1998). Pertanto, bisognerebbe

approfondire se il dolore emotivo possa spiegare l'associazione tra SI e l'attività del cervello a riposo.

In questo studio, l'fMRI in resting state è particolarmente utile per delineare le regioni coinvolte nell'ideazione suicidaria poiché questi pensieri spesso si hanno proprio quando si è a riposo. Inoltre, SI è spesso associata alla ruminazione (Miranda, R. e Nolen-Hoeksema, S., 2007), cioè a riflessioni negative autoriferite, che, come visto prima, è anch'essa associata all'attività a riposo.

2.1.3. ALFF e depressione con trauma in infanzia

Wu Z. e colleghi nel 2021 hanno pubblicato uno studio sull'ALFF in pazienti con DDM che hanno subito un trauma in infanzia, notando che questi pazienti manifestano delle anomalie nella mappa cerebrale a riposo. In particolare, hanno un ALFF ridotto rispetto ai sani nella corteccia primaria somatosensoriale e un ALFF elevato nell'insula sinistra.

La corteccia primaria somatosensoriale si ritiene abbia un ruolo nell'integrazione delle informazioni sul dolore (Canavero S. e Bonicalzi, V., 2013). È una struttura particolarmente collegata alle funzioni cognitive: la compromissione cognitiva che è stata riscontrata in pazienti con trauma in infanzia potrebbe essere associata proprio a questa area. Trovare un ALFF minore in questa regione indica che vi è una ridotta attività spontanea. Questo potrebbe essere associato allo sviluppo del DDM e potrebbe comportare una possibile riduzione delle sensazioni.

L'insula invece sembra essere coinvolta nell'elaborazione delle informazioni emozionali (Lamm, C., e Singer, T., 2010). L'attività anomala, che si verifica in questa area in condizioni di riposo, potrebbe essere un aspetto chiave che spiega perché i

pazienti con DDM, che hanno subito un trauma in infanzia, abbiano delle difficoltà nella regolazione delle emozioni.

Indagare sulla patofisiologia e sull'eziologia del DDM in chi ha avuto traumi durante l'infanzia, si rivela fondamentale per intervenire tempestivamente con una diagnosi precoce e trattare in modo adeguato il disturbo. L'obiettivo degli autori era quello di identificare i potenziali marcatori biologici per differenziare gli individui con depressione "classica" da chi invece ha subito un trauma da bambino. Secondo gli autori, le anomalie riscontrate in queste due aree potrebbero essere potenziali marcatori biologici della depressione con un trauma infantile.

2.1.4. ALFF e resistenza al trattamento antidepressivo

Zhang A. e colleghi nel 2019 hanno studiato, attraverso analisi di fMRI in resting state, le alterazioni dell'ALFF in pazienti depressi resistenti al trattamento, differenziandoli da quelli non refrattari, confrontati poi con un gruppo di controllo di soggetti sani. Per "resistenti al trattamento" si intende che non sono responsivi ad almeno due tipi di antidepressivi per almeno 4-6 settimane e che continuano comunque ad avere una psicopatologia da moderata a grave. "Non resistenti" invece significa che sono in remissione da un episodio depressivo. Questo studio ha condotto a diversi risultati, presentati di seguito.

In primo luogo, i pazienti con DDM (sia refrattari che non refrattari) hanno mostrato valori di ALFF ridotti nella DMN destra, cioè nella corteccia cingolata posteriore, rispetto ai soggetti sani. Quest'area è correlata positivamente con la memoria e il linguaggio nei pazienti con DDM. Tuttavia, studi precedenti hanno riportato risultati contrastanti, vale a dire un ALFF aumentato nella DMN nei pazienti con depressione

(Berman M.G. et al., 2011). Le discrepanze potrebbero essere dovute a diversi fattori come il campione, il metodo di analisi o le diverse condizioni mediche. Sono quindi necessarie ulteriori indagini per fare chiarezza.

Inoltre, i pazienti resistenti al trattamento, rispetto ai non resistenti, hanno un ALFF maggiore nelle regioni sensomotorie, uditive (lobo temporale) e nella DMN sinistra. Il lobo temporale potrebbe essere associato all'elaborazione semantica, che è rilevante a livello personale, sociale o emotivo (Wong, C. e Gallate, J., 2012). Tali disfunzioni, che si presentano solo nei pazienti resistenti al trattamento, potrebbero essere il motivo per cui il trattamento farmacologico, che agisce proprio su questi sistemi, non funziona su entrambi i gruppi (resistenti e non resistenti) nonostante tutti e due abbiano delle alterazioni nel funzionamento cerebrale. Gli autori hanno concluso quindi che queste disfunzioni potrebbero rappresentare un marcatore per specifici sintomi psicopatologici dei pazienti refrattari al trattamento. Alla base di questa idea vi è il presupposto che i pazienti resistenti al trattamento e quelli non resistenti siano caratterizzati da deficit funzionali diversi, associati ai sintomi e alle funzioni cognitive (diversi tra i due gruppi).

Uno studio pubblicato da Guo W. e colleghi nel 2012 ha riportato risultati simili: una differenza nell'ALFF tra pazienti resistenti al trattamento e quelli responsivi in condizioni di riposo. I pazienti resistenti al trattamento hanno un ALFF più alto nella corteccia cingolata anteriore e nel giro frontale mediale (regioni chiave della DMN), e un ALFF più basso nella regione occipitale, in particolare nel giro linguale e nel cuneo, rispetto ai pazienti che rispondono al trattamento.

La corteccia cingolata anteriore ha un ruolo nella regolazione cognitiva ed emotiva (MacDonald, A.W. et al., 2000). Il giro frontale mediale invece, ha un ruolo nei

processi emozionali, in particolare nell'attenzione alle emozioni, alla loro identificazione o regolazione (Phillips, M.L. et al., 2003). Questa regione è disfunzionale in pazienti con DDM, e quindi l'alterata attività spontanea che si registra potrebbe dipendere da questa alterazione e portare ad una disregolazione dei processi top-down. L'anomalia dei processi top-down è spesso considerata alla base della patogenesi dei cambiamenti emotivi, comportamentali ed endocrini della depressione (Savitz, J., e Drevets, W. C, 2009a, 2009b). Le anomalie in queste due regioni della DMN, secondo gli autori, contribuiscono in parte ai sintomi cognitivi ed emotivi della depressione; pertanto, valori ALFF più alti potrebbero contribuire alla patogenesi del disturbo dei pazienti che non rispondono adeguatamente agli antidepressivi.

Il giro linguale e il cuneo, due regioni del giro occipitale, sono aree chiave per il circuito visivo. Già altri studi (Yuan, Y. et al., 2008) hanno suggerito che l'anomalia dell'attività nel circuito occipitale contribuisce alla fisiopatologia del DDM. Pertanto, un ALFF ridotto nel giro occipitale potrebbe fornire le basi neurali che spiegano l'anomalia del circuito visivo nei pazienti non responsivi al trattamento.

2.1.5. ALFF ed età di insorgenza del DDM

Uno studio di Guo W. e colleghi del 2013 ha dimostrato come vi siano delle differenze nei meccanismi neurobiologici tra pazienti con esordio precoce del disturbo (EOD, *early-onset depression*) e chi invece ha avuto un'insorgenza tardiva (LOD, *late-onset depression*).

Dai risultati emerge che i pazienti EOD e LOD, rispetto ai soggetti sani, hanno pattern di ALFF anormali nel giro frontale superiore bilaterale e nel giro temporale superiore. Il giro frontale superiore sembrerebbe essere associato a sentimenti di odio,

poiché vi è un'anomalia nell'attività associata al riconoscimento facciale di persone verso le quali si prova un sentimento di odio (Zeki, S. e Romaya, J.P., 2008). L'iperattività in questa regione potrebbe quindi provocare forti sentimenti di odio per se stessi o per gli altri. Inoltre, l'iperattività del giro frontale superiore potrebbe essere legata all'esito dei trattamenti. Di fatti, alcuni studi dimostrano come gli antidepressivi possano ridurre l'attività in questa regione (Fitzgerald, P.B., et al., 2008).

La corteccia prefrontale, deputata ai processi cognitivi e alla regolazione del comportamento, oltre che substrato neuroanatomico delle funzioni esecutive, è riconosciuta come area chiave nella patogenesi del DDM. Un ALFF elevato nel giro frontale mediale sinistro e nel giro frontale superiore bilaterale in pazienti EOD potrebbe rappresentare un tentativo di compensazione per attutire le carenze nelle altre strutture frontali, attraverso la riallocazione o il reclutamento di risorse cognitive (Bettus et al., 2009). Questa compensazione potrebbe portare ad un funzionamento più efficace nei pazienti EOD.

Questi studi passati in rassegna, che sicuramente dovrebbero essere approfonditi con ulteriori ricerche, mettono in luce la potenzialità dell'indice ALFF studiato con fMRI in condizioni di riposo per poter individuare i fattori fisiopatologici del disturbo. ALFF riflette l'attività spontanea, la quale si presume abbia un significato fisiologico. Nonostante non ci siano ancora conoscenze certe sulla sua funzionalità, ALFF potrebbe contribuire alla conoscenza della psicopatologia cercando di studiarla con più precisione possibile, distinguendo quindi i pazienti DDM sulla base di alcune caratteristiche, per giungere ad un trattamento più personalizzato ed efficace.

Capitolo 3

Omogeneità regionale (ReHo)

L'omogeneità regionale (*Regional Homogeneity*, ReHo) è una metrica adatta per misurare la sincronizzazione dell'fMRI regionale nell'attività cerebrale spontanea (fluttuazioni a bassa frequenza) di una determinata area. Questo si ottiene esaminando voxel dopo voxel, calcolando il coefficiente di concordanza di Kendall (KCC, Kendall, M. e Gibbons, J.D., 1990) delle serie temporali di un dato voxel con quelle dei voxel accanto più vicini (solitamente circa 26 o 27 voxel), che, in quanto vicini, dovrebbero riflettere una somiglianza anatomica o strutturale. ReHo presume inoltre che un determinato voxel sia simile a livello temporale a quello dei suoi vicini. Si basa sul concetto che le fluttuazioni del segnale BOLD in una specifica regione riflettano l'attività neuronale vicina, che hanno la stessa frequenza, e che questa sincronia temporale sia circoscritta a gruppi di neuroni che svolgono funzioni legate tra loro. Un valore più grande di ReHo indica una maggiore sincronizzazione regionale. (Zang, Y. et al., 2004).

ReHo costituisce uno tra gli indici più affidabili e tra i più utilizzati per caratterizzare la connettività locale (*Local Connectivity*, LC), cioè la “*connettività funzionale misurata su scala spaziale per misurare le interazioni funzionali o le sincronizzazioni tra i voxel vicini tra loro*” (Jiang L. e Zuo X.N., 2016)

Zang Y. e colleghi nel 2004 hanno dimostrato, mediante risonanza magnetica funzionale su soggetti sani, che il KCC è più alto nella corteccia cingolata posteriore in condizioni di riposo piuttosto che durante un movimento. Di fatti, la corteccia posteriore cingolata è una regione chiave della DMN, attiva soprattutto in stato di riposo. Pertanto, il metodo ReHo, utilizzato per la prima volta in questo studio, ha rilevato con successo

l'attività della corteccia cingolata posteriore in resting state, confrontandola con la condizione di movimento.

ReHo presuppone che i voxel all'interno di un'area cerebrale siano maggiormente omogenei a livello temporale quando quest'area è coinvolta in una specifica situazione. Sembra, inoltre, essere poco sensibile alle risposte emodinamiche evento-relate, a meno che queste non siano impreviste: uno dei suoi principali punti di forza è la capacità di rilevare risposte emodinamiche inattese, che potrebbero aiutarci a comprendere l'elevata complessità del funzionamento cerebrale umano (Zang, Y. et al., 2004).

3.1. ReHo in pazienti con depressione

Il metodo ReHo è stato applicato anche alle rilevazioni locali di anomalie in alcuni disturbi, tra cui il disturbo depressivo, con l'intento di offrire più informazioni per la comprensione della patogenesi del disturbo.

Yao Z. e colleghi, nel 2009, pubblicano uno studio i cui risultati mostrano che i pazienti con DDM hanno delle anomalie nell'attività cerebrale a riposo misurata con ReHo. Queste anomalie vengono poi messe in relazione con diversi sintomi presi dall'*Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD)*.

I pazienti con depressione, rispetto ai soggetti sani, mostrano valori di ReHo ridotti nella corteccia orbitofrontale, nel giro fusiforme, nella corteccia cingolata anteriore ventrale, nella corteccia cingolata anteriore dorsale, nel giro cingolato posteriore, nel giro lenticolare e nell'insula (*figura 3.1.*). Queste aree sono coinvolte nel circuito limbico-corticale-striatale-pallido-talamico, un circuito che contribuisce alla patofisiologia del disturbo depressivo.

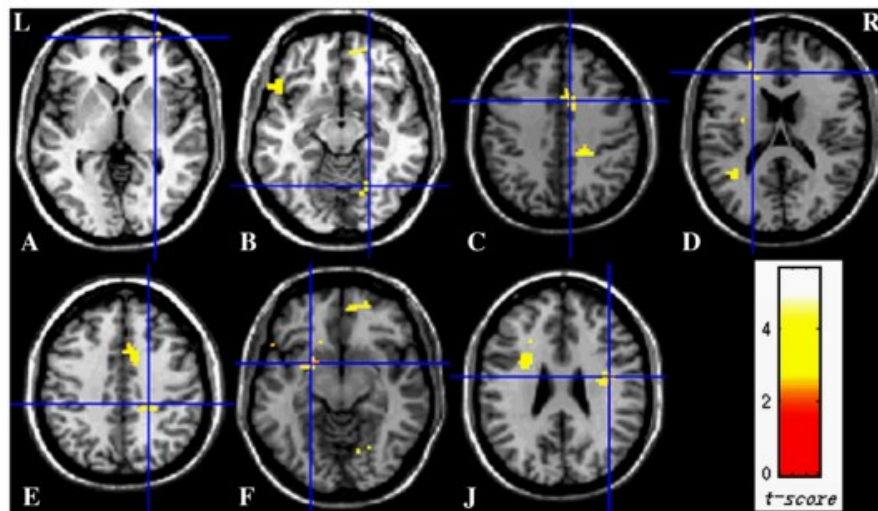


Figura 3.1. Aree cerebrali con ReHo ridotto nella depressione. A, corteccia orbitofrontale; B, giro fusiforme; C, corteccia cingolata anteriore ventrale; D, corteccia cingolata anteriore dorsale; E, giro cingolato posteriore; F, giro lenticolare; J, insula (Yao, Z., Wang, L., Lu, Q., Liu, H., Teng, G., 2009, Regional homogeneity in depression and its relationship with depressive symptom clusters: A resting-state fMRI study. *Journal of affective disorders*, 115, 434)

La corteccia orbitofrontale è importante per diverse funzioni, tra cui l'elaborazione delle emozioni e i ricordi, l'associazione stimolo-ricompensa, il comportamento volto alla ricompensa, il controllo degli impulsi e il controllo dei processi autonomi. Inoltre, è stato visto che quest'area è connessa all'ippocampo, all'amigdala, alla corteccia prefrontale dorsolaterale, corteccia cingolata posteriore e anteriore (Carmichael, S.T. e Price, J.L., 1995). I ridotti valori di ReHo in questa regione sono stati correlati a disturbi cognitivi nei pazienti con DDM. Anche studi precedenti avevano riscontrato delle associazioni tra le anomalie della corteccia orbitofrontale e i deficit cognitivi della depressione. Probabilmente questo è dovuto alle connessioni che ci sono tra questa regione e le regioni corticali e sottocorticali.

Il giro fusiforme si ritiene svolga un ruolo nel riconoscimento facciale (Kanwisher, N., McDermott, J., e Chun, M. M., 1997). Le espressioni facciali forniscono informazioni sullo stato emotivo di chi si sta guardando, e per questo è una

abilità fondamentale per un buon funzionamento sociale. In studi precedenti (Surguladze, S. et al., 2005) si è dimostrato che i pazienti con DDM presentano un'iperattivazione del giro fusiforme in risposta a stimoli facciali tristi. L'anomalia dei valori ReHo trovati nel giro fusiforme dei pazienti con DDM durante la condizione di riposo, conferma che questa disfunzione contribuisce agli schemi negativi che si attivano (di cui si è parlato nel primo capitolo in riferimento al modello cognitivo di Beck). Tuttavia, non sono state trovate correlazioni tra i valori ReHo anomali del giro fusiforme e un determinato cluster di sintomi. Questo ci fa dedurre che il coinvolgimento del giro fusiforme nella depressione non può predire la severità dei sintomi depressivi.

I valori ReHo riscontrati nel giro cingolato anteriore ventrale destro sono stati correlati con i sintomi di disperazione, mentre quelli del giro cingolato anteriore dorsale sinistro sono stati correlati con sintomi relativi a disturbi nel sonno. Il primo è coinvolto nelle emozioni, nell'umore e nelle funzioni autonome (Mayberg, H.S. et al., 2002), mentre il secondo è stato associato a funzioni motorie, attentive e cognitive (MacDonald, A.W. et al., 2000). Questa divisione del giro cingolato anteriore tra emozioni e aspetti cognitivi riflette i risultati che sono stati trovati in questo studio, in cui vi sono delle associazioni diverse tra valori di ReHo nelle due aree e i sintomi ad essi correlati.

Il giro cingolato posteriore è correlato invece alla gravità della disabilità mentale nei pazienti con DDM. Quest'area è legata alla memoria episodica (Maddock, R.J., 1999), e questo spiega perché i ridotti valori di ReHo riscontrati riflettono una compromissione della memoria e una tendenza a rimuginare ripetitivamente su se stessi e sul proprio passato in modo negativo.

Il giro lenticolare è situato nei gangli della base, una regione che si pensa sia coinvolta nell'elaborazione cognitiva. In questo studio non è stata trovata nessuna correlazione tra i valori ReHo e dei sintomi in particolare. Tuttavia, in studi precedenti (Bench, C.J. et al., 1993) l'attivazione di quest'area è stata associata alla prestazione cognitiva ottenuta nel Mini Mental State Examination (MMSE)⁵.

Infine, i ridotti valori di ReHo nell'insula destra dei pazienti con DDM sono correlati con la gravità dell'ansia, della disabilità mentale e dei sentimenti di disperazione. L'insula è una regione coinvolta nella risposta emozionale a pensieri potenzialmente stressanti o a stimoli sensoriali enterocettivi. Questo può spiegare la correlazione dell'attività dell'insula con la severità dell'ansia e della disperazione, che potrebbero contribuire alla disabilità mentale.

Gli autori concludono quindi che l'attività cerebrale anormale è abbastanza diffusa nel cervello dei pazienti con DDM durante la condizione di riposo, e il fatto che alcuni sintomi siano correlati ai valori ReHo riscontrati in questi pazienti, suggerisce che ReHo sia un indice promettente in campo clinico per avere informazioni sul funzionamento del cervello in disturbi psichici.

Così come per l'ALFF, anche per ReHo sono stati condotti studi che indagano la relazione tra ReHo e alcuni aspetti del disturbo depressivo, piuttosto che il disturbo depressivo in generale. Ancora una volta, si prendono in esame gli aspetti della ruminazione, dell'ideazione suicidaria, della resistenza o meno al trattamento e dell'età di insorgenza del DDM, per avere un quadro che si completa con quanto scritto nel capitolo precedente.

⁵ Il Mini Mental State Examination (MMSE) è un test neuropsicologico utilizzato soprattutto per valutare il deterioramento cognitivo, come nel caso delle demenze.

3.1.1. ReHo e ruminazione

Uno studio di Wang K. e colleghi (2015) ha indagato le differenze nella ruminazione tra soggetti sani e pazienti depressi facendo delle associazioni con le strutture cerebrali e con la connettività funzionale. Per fare questo hanno utilizzato l'indice ReHo per misurare l'omogeneità funzionale del segnale fMRI in resting state in una regione cerebrale.

Dall'analisi ReHo emerge che la ruminazione, considerata un fattore di rischio per lo sviluppo del DDM, correla negativamente con l'omogeneità funzionale della corteccia prefrontale dorsolaterale (DLPFC). I pazienti con depressione hanno valori di ReHo ridotti nella DLPFC, e questo è associato ad una maggiore ruminazione durante la condizione di riposo. Questo risultato potrebbe essere collegato all'attività anomala che si riscontra nella DLPFC dei pazienti con DDM, vale a dire a una minor efficienza del controllo inibitorio, che caratterizza questa popolazione clinica. La riduzione della ReHo in questa regione potrebbe essere un predittore di una modalità di pensiero ruminativa, che costituisce un fattore di rischio per i soggetti sani di sviluppare un disturbo depressivo.

3.1.2. ReHo e ideazione suicidaria

Come accennato nel capitolo precedente, il suicidio è uno tra i problemi che impattano di più sulla sanità pubblica, diffuso in tutti i paesi del mondo, in tutte le culture. Tra le persone che hanno un'ideazione suicidaria, c'è una probabilità del 29% di sviluppare un piano suicidario; una probabilità del 32% di metterlo in atto (Lee, S. et al., 2007).

In uno studio pubblicato da He M. e colleghi (2022), emerge che i valori ReHo e il volume della materia grigia in pazienti con depressione nel giro orbitofrontale inferiore destro diminuiscono con l'aumentare dell'ideazione suicidaria.

I risultati più evidenti hanno dimostrato un cambiamento dei valori ReHo nella rete del cingolo opercolare (CON, *cingulo-opercular network*). Quanto più è marcata l'ideazione suicidaria, tanto più questa rete è compromessa. In particolare, la differenza nei valori ReHo nel giro frontale mediale destro è correlata negativamente con la severità dell'ideazione suicidaria. Rispetto ai soggetti sani, i pazienti con DDM presentano delle anomalie nei valori ReHo e nel volume della materia grigia nella corteccia cingolata anteriore (ACC), regione spesso associata al disturbo depressivo. Questi risultati sono in linea con studi precedenti (Späti, J. et al., 2015; Stein, F. et al., 2021) che dimostrano che il DDM è una malattia mentale che presenta un'omogeneità regionale compromessa e un'atrofia della materia grigia, soprattutto nella ACC. Questi dati suggeriscono che i pazienti con diversi gradi di gravità di depressione, in termini di ideazione suicidaria, hanno differenze nell'immagine neurale misurata con fMRI a riposo.

La psicopatologia dei pazienti con DDM differisce quindi in base ad alcuni aspetti, tra cui la presenza o la gravità dell'ideazione suicidaria. L'attività cerebrale cambia tra chi ha è affetto da DDM e ha ideazione suicidaria, da chi non ce l'ha, e da chi invece è sano: occorre pertanto suddividere il rischio di suicidio. Se colto tempestivamente potrebbe apportare miglioramenti per la prevenzione di questo grave problema, nonché per la sua risoluzione mediante la ricerca di trattamenti specifici, che tengano in considerazione gli aspetti fisiologici e neurobiologici del disturbo, che varia da individuo a individuo, e necessita quindi una cura personalizzata.

3.1.3. ReHo e resistenza al trattamento antidepressivo

Nonostante si siano sviluppate numerose terapie antidepressive, alcuni pazienti con DDM sono ancora refrattari alle cure (TRD, *treatment-refractory depression*). Questo ha sicuramente un impatto economico, sociale e personale, e quindi si ritiene fondamentale la ricerca di cure per queste persone che continuano a soffrire. Per progredire con la scoperta di nuove terapie efficaci, occorrono maggiori conoscenze sulle basi biologiche del disturbo, e pertanto sono utili gli studi condotti con risonanza magnetica funzionale in resting state, indagando, tra i molti aspetti, anche i valori ReHo di coloro che non rispondono adeguatamente alla terapia.

Wu Q.Z e colleghi (2011) hanno pubblicato uno studio che dimostra la presenza di anomalie nell'attività regionale spontanea in pazienti con depressione che non rispondono alle cure rispetto a coloro che invece non sono refrattari ai trattamenti e ai soggetti sani. I pazienti con DDM che non rispondono alla terapia hanno valori di ReHo più alterati rispetto a chi è sensibile alle cure. In particolare, i pazienti TRD mostrano valori più alti di ReHo nelle regioni temporali e limbiche, e valori più bassi nelle regioni corticali. Tuttavia, anche il gruppo dei pazienti sensibili alle cure mostra delle anomalie nell'attività cerebrale se confrontati con i soggetti sani, seppure in misura minore rispetto ai TRD. Le alterazioni dei valori ReHo più evidenti potrebbero suggerire una maggiore gravità della depressione, che caratterizza il gruppo TRD.

I TRD confrontati con pazienti che rispondono alle cure, hanno valori di ReHo più alti nel giro temporale mediale, nell'insula destra e nel giro cingolato; valori più bassi nel giro frontale inferiore sinistro e nel precuneo, regione in cui è stata trovata inoltre una correlazione negativa con la durata del disturbo, suggerendo la rilevanza degli effetti delle cure antidepressive.

I pazienti responsivi alla terapia, confrontati con i soggetti sani, mostrano ReHo più alta nelle aree paraippocampali e più bassa nel giro fusiforme destro.

In generale, i pazienti con DDM, confrontati con i sani, mostrano valori ReHo più alti nelle strutture limbiche, tra cui la corteccia cingolata anteriore, corteccia prefrontale mediale, insula e giro paraippocampale; più bassi nel giro fusiforme posteriore, aree frontali inferiori, caudato e lobulo parietale inferiore, che sembrerebbe avere un ruolo nella regolazione emotiva.

Gli autori concludono quindi che vi sono delle differenze nel funzionamento cerebrale dei pazienti con DDM che non rispondono alle cure, e ipotizzano che l'essere refrattari abbia alla base una compromissione di reti cortico-limbiche. In ogni caso, utilizzare la ReHo come parametro di misura si è rivelato efficace nel caratterizzare l'attività spontanea dei pazienti con DDM. Pertanto, si pensa possa essere un utile strumento sia per monitorare l'andamento clinico che per sviluppare nuovi trattamenti antidepressivi.

Un altro studio che si è focalizzato sugli stessi aspetti è quello di Guo W.B. e colleghi (2011): anche loro riscontrano una compromissione dell'omogeneità regionale nei TRD. Uno studio di Sheline Y.I. del 2003 mostra come i pazienti refrattari al trattamento abbiano delle anomalie nel circuito prefrontale-amigdalare-pallido striatale-medio talamico, che regola l'umore. Le aree con anomalie nei valori ReHo riscontrate nello studio fanno parte di questo circuito.

I pazienti TRD rispetto ai soggetti sani hanno valori di ReHo ridotti nell'insula sinistra, nel giro temporale superiore, nel giro frontale inferiore, nel giro linguale e nel cervelletto anteriore, mostrano invece un aumento dei valori ReHo nel giro temporale superiore sinistro, nel cervelletto posteriore e nel giro fusiforme

L'insula è un'area potenzialmente coinvolta nella risposta emotiva a pensieri stressanti e sembrerebbe essere correlata con ansia, disperazione e disabilità mentale. Il ruolo dell'insula nella risposta emotiva potrebbe quindi essere associato in parte alla patogenesi della depressione dei pazienti TRD.

Il giro frontale inferiore è un'area importante per la cognizione. Una riduzione dei valori ReHo, vale a dire una mancata sincronizzazione, potrebbe essere associata ai bias cognitivi che caratterizzano questa popolazione clinica.

Il giro temporale superiore, associato alla percezione delle emozioni degli stimoli facciali (Radua, J. et al., 2010), e il giro linguale fanno parte del circuito che regola l'umore. I risultati trovati in questo studio forniscono quindi ulteriori prove del coinvolgimento di queste due regioni nella patogenesi della TRD.

Il giro fusiforme è importante per il riconoscimento facciale (Surguladze, S. et al., 2005). Valori di ReHo aumentati in pazienti TRD implica che questi elaborano diversamente gli stimoli facciali rispetto agli altri pazienti con DDM. Avere un'attività sincronizzata in quest'area potrebbe spiegare il motivo per cui i TRD abbiano un modello emozionale negativo persistente.

Infine, le anomalie riscontrate nel cervelletto (ReHo maggiore a livello posteriore, minore a livello anteriore) sono sorprendenti. Questa regione è sempre stata associata al movimento, ma in realtà si è visto come sia coinvolto anche nella regolazione emotiva e cognitiva (Parvizi, J. et al., 2001). Di fatti, è legato a regioni limbiche, quali l'amigdala e l'ippocampo.

Dai risultati emersi, sembrerebbe quindi che la patogenesi della TRD possa essere attribuita ad un'anomalia nell'attività neurale di diverse regioni cerebrali. Gli

autori concludono inoltre che queste anomalie potrebbero essere un marker di tratto stabile per la diagnosi di TRD.

3.1.4. ReHo ed età di insorgenza del DDM

Uno studio di Zhang Z. e colleghi (2021) ha analizzato ReHo, mediante fMRI in resting state, in base all'età di insorgenza del disturbo depressivo, concludendo che i meccanismi neurobiologici differiscano anche in base a questo aspetto.

Dai risultati emerge che i pazienti con DDM, indipendentemente dall'età di insorgenza, confrontati con soggetti sani, hanno ReHo ridotta nel giro precentrale sinistro e nell'area mediale del cingolo destro, aumentata invece nel giro orbitofrontale mediale e nel giro temporale superiore destro. Questi risultati forniscono ulteriori evidenze della compromissione del processo di ricompensa nei pazienti con DDM: la corteccia orbitofrontale è coinvolta sia nelle punizioni che negli eventi legati alla non-ricompensa, e inoltre ha una connettività funzionale con la corteccia prefrontale mediale, il precuneo e la corteccia cingolata posteriore, aree legate a processi autoriferiti, causando spesso depressione e frustrazione. In secondo luogo, la corteccia orbitofrontale ha un ruolo nel prendere decisioni, abilità che se compromessa potrebbe portare anche a ideazioni suicidarie, che fanno parte dei sintomi cognitivi. In aggiunta, valori di ReHo aumentati nel giro temporale superiore destro risiedono nella rete di elaborazione uditiva, che può contribuire ai disturbi percettivi dei pazienti con DDM.

In secondo luogo, i pazienti ad esordio precoce (EOD) confrontati con pazienti ad esordio tardivo (LOD), hanno valori di ReHo più alti nel lobo temporale inferiore, soprattutto nella parte triangolare destra, e nel giro post-centrale sinistro, una parte importante della corteccia prefrontale dorsolaterale (DLPFC). Avere una

compromissione della DLPFC potrebbe essere un precursore dello sviluppo di un disturbo depressivo: pazienti con lievi compromissioni alla DLPFC sembrano essere disinteressati a ciò che accade attorno a loro, hanno pensieri che vanno a rilento, una scarsa memoria e mancanza di motivazione (Martin, D.M. et al., 2017). Il fatto che la parte triangolare del lobo temporale giochi un ruolo importante nella patogenesi dei pazienti EOD è uno dei risultati più significativi di questo studio. Inoltre, gli autori hanno trovato una correlazione negativa tra l'attività di questa regione e la severità dei sintomi cognitivi nei LOD, deducendo quindi che questa regione sia associata al controllo cognitivo. Pertanto, dall'osservazione dei sintomi clinici, combinati con le osservazioni di neuroimaging, gli autori sostengono che la parte triangolare del lobo prefrontale inferiore è una regione chiave nel distinguere EOD da LOD.

In ultimo, i pazienti EOD confrontati con soggetti sani di giovane età, mostrano ReHo diminuita nel giro frontale superiore destro (area motoria supplementare) e nel giro frontale mediale destro, aree che appartengono alla corteccia prefrontale (PFC). Questi risultati sono coerenti con lo studio riportato nel capitolo precedente di Guo W. e colleghi (2013), nel quale viene riportata un'anomalia dell'attività cerebrale a riposo soprattutto nella corteccia prefrontale, area considerata il centro del controllo esecutivo, responsabile dell'elaborazione dei processi cognitivi e legati al controllo delle emozioni e del comportamento. Gli autori ritengono che la PFC sia un'area chiave nel trattamento dei danni cerebrali e del disagio sperimentato nei pazienti EOD.

Infine, non vi sono differenze significative tra LOD e pazienti sani. Pertanto, si può concludere che essere pazienti EOD comporta variazioni dei valori ReHo più marcate, e quindi una maggiore severità del disturbo depressivo. Questo studio, così come quello descritto nel capitolo precedente, che prende in considerazione l'ALFF,

evidenza come l'età di insorgenza possa avere degli effetti sui meccanismi fisiopatologici del disturbo depressivo, e come ALFF e ReHo siano due metriche in grado di mettere in luce le differenze legate all'età di esordio.

L'illustrazione di questi risultati raggiunti negli anni ha l'obiettivo di mettere in luce alcune modalità di impiego di questi due indici, ALFF e ReHo, che solo negli ultimi anni hanno ottenuto maggiore rilievo. Molti ricercatori concordano nell'utilità di ALFF e ReHo per discriminare il funzionamento cerebrale di diverse popolazioni cliniche da quello di soggetti sani, aiutando il campo clinico a sviluppare nuove strategie di intervento, nonché di prevenzione, per ridurre al minimo la sofferenza e la disabilità di questi pazienti. Da tempo si tenta di utilizzare i dati di neuroimaging come validi fattori discriminanti per la presenza di una patologia, e seppure non si sia ancora giunti a questo traguardo, è necessario perseverare nella ricerca.

Capitolo 4

L'omogeneità dei pazienti depressi confrontati con soggetti di controllo in resting state

4.1. Materiali e metodi

Partecipanti

Sono stati analizzati i dati di 338 pazienti con depressione maggiore e di 319 soggetti sani, reclutati da 12 siti di studio in Cina, forniti dal consorzio REST-meta-MDD (Yan, C.G. et al., 2019). Nel gruppo dei pazienti con DDM, 209 sono femmine e 129 maschi, mentre il gruppo di controllo è composto da 192 femmine e 127 maschi. Gli anni di istruzione scolastica e l'età di ciascun partecipante (sia pazienti che controlli) hanno una distribuzione simile: i partecipanti con DDM sono di età compresa tra i 16 e i 65 anni, i controlli tra i 14 e i 66 anni; i partecipanti di entrambi i gruppi hanno almeno 5 anni di istruzione. I pazienti con DDM ne hanno massimo 21, mentre i controlli massimo 23. Per 83 pazienti si tratta del primo episodio, per 77 non è il primo episodio, e per i restanti pazienti i dati non sono disponibili. Tutti i pazienti con DDM soddisfano i criteri del DSM-5. La severità della depressione è stata valutata con i primi 17 item dell'*Hamilton Depression Rating Scale* (HAMD, Hamilton M., 1960). I partecipanti con DDM hanno un punteggio totale HAMD ≥ 19 (depressione moderata) e una durata della depressione > 23 giorni ma ≤ 20 anni. Di 73 pazienti non sono disponibili i dati riguardo la durata della malattia. 101 pazienti stanno seguendo una terapia farmacologica, e per 123 pazienti non sono disponibili i dati riguardo l'assunzione di farmaci (*tabella 4.1*).

Tutti i siti hanno ottenuto l'approvazione dalla loro revisione istituzionale locale e dai comitati etici, e tutti i partecipanti hanno firmato il consenso informato.

	Pazienti depressi (n=338)	Soggetti sani (n=319)
Età	33.23±11.05	33.12±11.74
Genere (uomo/donna)	129/209	127/192
Anni di istruzione	10.63±5.51 anni	10.33±6.97 anni
Durata della malattia (mesi)	21.32± 43.68 mesi	-
Assunzione di farmaci (n°pazienti)	n=101	-
Primo episodio (n°pazienti)	n=83	-
Punteggio HAMD	23.78±4.61	-

Tabella 4.1. Caratteristiche cliniche e demografiche dei partecipanti. I dati sono espressi in media ± DS, eccetto dove indicato diversamente. Alcuni dati non sono disponibili. DS=deviazione standard

Elaborazione dei dati

Le immagini di risonanza magnetica funzionale in resting state sono state elaborate utilizzando un software chiamato *Data Processing and Analysis for (resting-state) Brain Imaging* toolbox; <http://rfmri.org/DPABI>, che deriva da DPARSF (*Data Processing Assistant for Resting-State fMRI*). DPABI è stato sviluppato in MATLAB e supporta i sistemi operativi di Windows, MacOs e Linux.

DPABI comprende i recenti progressi della ricerca sul controllo del movimento della testa e sulla standardizzazione delle misure. Enfatizza inoltre l'affidabilità test-retest e il controllo qualità del processo di elaborazione dei dati. È stato progettato per analizzare i dati con un minor numero di operazioni manuali, un minor dispendio di tempo, una minore richiesta di competenze, un minor rischio di errori involontari, e per fare in modo che l'analisi dei dati sia maggiormente confrontabile tra gli studi.

Si pensa che DPABI possa aiutare sia i principianti che gli utenti esperti e possa continuare a sostenere l'avanzamento della metodologia dell'fMRI in resting state e la sua applicazione agli studi clinici traslazionali.

Strumenti e Procedura

È stato utilizzato un computer con sistema operativo Linux. I file sono stati trasferiti in rete con Filezilla, un software FTP (*File Transfer Protocol*). Si è impostata poi una cartella predefinita sulla quale sono stati spostati i dati contenuti nel server FTP.

Sono stati analizzati parte dei dati della cartella ALFF_FunImgARCWF contenente i dati relativi all'ALFF di ciascun partecipante, e della cartella ReHo_FunImgARCWF, contenente i dati relativi alla ReHo di ogni partecipante. I dati provenienti da queste cartelle sono suddivisibili in siti, poiché i luoghi in cui sono stati registrati i dati sono diversi. I siti vanno da 1 a 25, e ogni sito ha un numero diverso di partecipanti. All'interno dello stesso sito, invece, il numero di pazienti e il numero dei soggetti sani è simile. I dati utilizzati per questo studio provengono dal sito 1-7, 11-13, 16 e 18.

Ogni valore di ALFF di ciascun paziente con DDM è stato messo in correlazione con tutti i valori ALFF degli altri pazienti con DDM appartenenti allo stesso sito. Lo

stesso procedimento è stato eseguito per i soggetti di controllo. Si è ripetuta poi ancora una volta la stessa operazione per i valori ReHo, sia sui pazienti che sui controlli.

Infine, è stato eseguito un *t*-test per confrontare la media delle correlazioni dei pazienti con DDM con quella dei soggetti sani, eseguito per entrambi gli indici ALFF e ReHo.

4.2. Risultati

ALFF

I pazienti hanno una media delle correlazioni di ALFF leggermente più bassa rispetto ai soggetti sani (rispettivamente $\mu=0.7689\pm0.0402$ e $\mu=0.7714\pm0.0464$), con una differenza delle medie pari a 0.0025 (*figura 4.1*). Dal *t*-test è emersa una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi ($t(11795) = 3.18, p = 0.001$). Tuttavia, la varianza risulta minore nei pazienti ($\sigma^2=0.0016$) rispetto ai soggetti sani ($\sigma^2=0.0021$) (*tabella 4.2*).

ReHo

Per quanto riguarda i valori ReHo, la media delle correlazioni è leggermente più alta nei pazienti ($\mu=0.9114\pm0.0160$) che nei soggetti sani ($\mu=0.9088\pm0.0322$), con una differenza delle medie pari a 0.0026 (*figura 4.2*). Dal *t*-test è emersa una differenza significativa tra i due gruppi ($t(13227) = 6, p < .001$). Anche in questo caso la varianza è minore per i pazienti rispetto al gruppo di controllo (rispettivamente $\sigma^2=0.0003$ nei pazienti e $\sigma^2=0.0010$ nei controlli) (*tabella 4.2*).

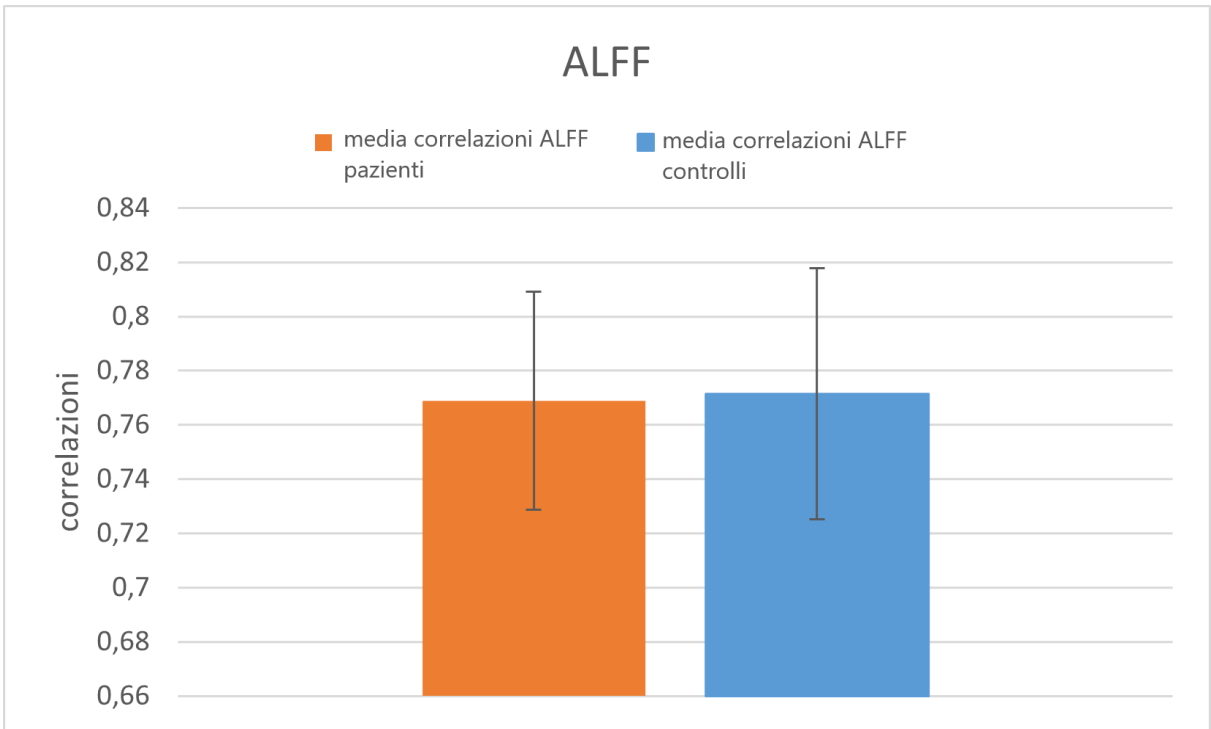


Figura 4.1. Risultati ALFF

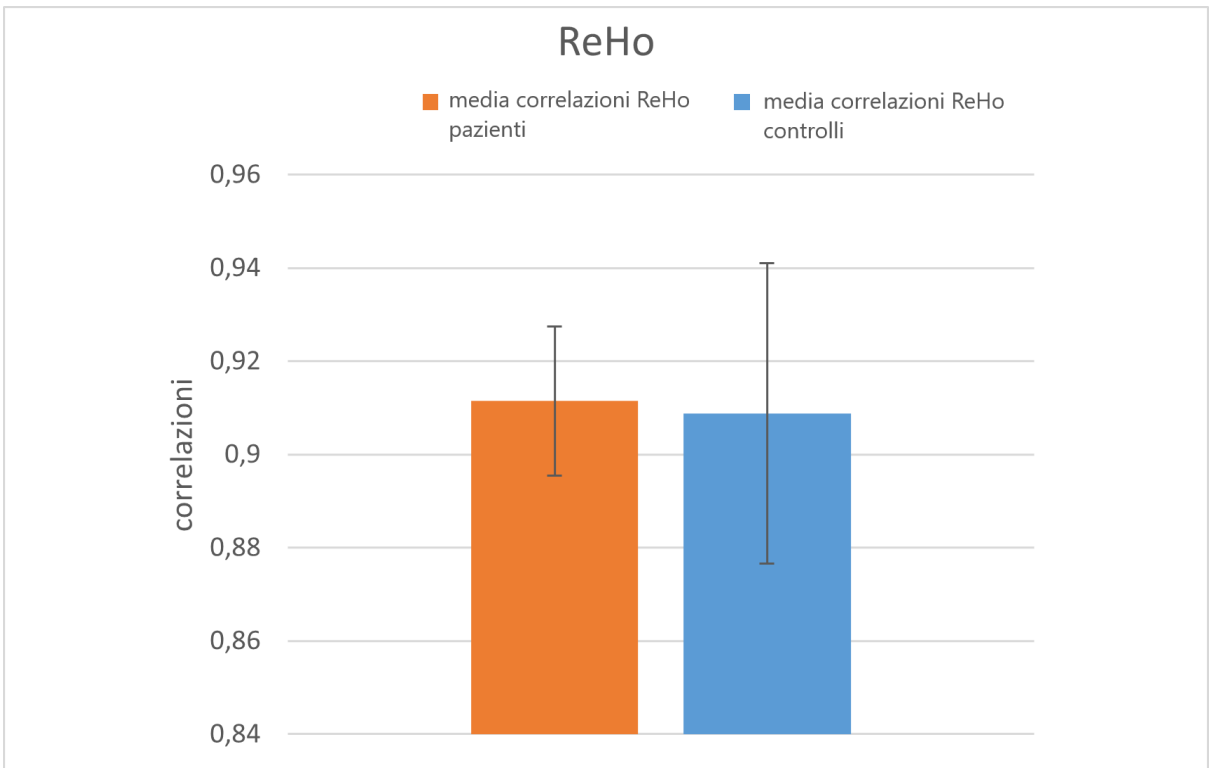


Figura 4.2. Risultati ReHo

	Correlazione pazienti	Correlazione controlli
ALFF	0.7689 ± 0.0402	0.7714 ± 0.0464
ReHO	0.9114 ± 0.0160	0.9088 ± 0.0322

A

	valore <i>t</i>	N1	N2	gdl (=N1+N2-2)	<i>p</i> -value
<i>t</i> -test ALFF	3.18	6613	5184	11795	0.001
<i>t</i> -test ReHo	6.00	6634	6645	13277	<.001

B

Tabella 4.2. Risultati. A) I valori sono espressi in media ± deviazione standard. B) N1=quantità delle correlazioni tra pazienti, N2= quantità delle correlazioni tra controlli, gdl=gradi di libertà.

4.3. Discussione

Il presente studio ha l'obiettivo di verificare se i pazienti con DDM siano più omogenei rispetto ai soggetti sani, vale a dire se mostrano una mappa cerebrale simile tra di loro in termini di ALFF e ReHo. Alla base di questa ipotesi, vi è l'idea che una maggiore somiglianza nell'attività neurale in stato di riposo possa essere collegata a una modalità di pensiero condivisa.

Dall'analisi statistica, emerge una differenza statisticamente significativa tra il gruppo clinico e quello di controllo, sia per quanto riguarda l'indice ALFF che l'indice ReHo, con una probabilità molto bassa di attribuire questa differenza al caso. Relativamente all'indice ALFF, la media risulta leggermente più alta per i soggetti sani.

Tuttavia, se si considera la varianza, si può notare che i valori dei soggetti sani si discostano quadraticamente dalla media a livello maggiore rispetto ai pazienti, suggerendo quindi una maggiore omogeneità del secondo gruppo. Per quanto riguarda l'indice ReHo, la media dei pazienti risulta leggermente più alta rispetto ai soggetti sani, mentre la varianza più bassa: ancora una volta i pazienti sembrerebbero discostarsi meno dalla media (e quindi ad "assomigliarsi" di più) rispetto ai sani. Pertanto, anche in questo caso sembrerebbe essere confermata l'ipotesi secondo la quale le mappe cerebrali dei pazienti con DDM si assomigliano, più di quanto non si assomiglino quelle dei soggetti di controllo.

L'omogeneità della mappa cerebrale ha come presupposto la somiglianza nella modalità di pensiero, che i pazienti con DDM tendono a condividere. In altre parole, ci si aspetta che il quadro neurofisiologico sia pressoché uguale, e che questo sia dovuto (o contribuisca) alla somiglianza nella modalità con cui vengono elaborate le informazioni. Vi è un'ampia letteratura che mette in luce la diversità dei meccanismi cerebrali e neurobiologici dei pazienti con depressione, in contrasto con i soggetti sani che sembrerebbero elaborare le informazioni in modo diverso. Questo studio ha l'obiettivo di mettere ulteriormente in evidenza la discrepanza tra i soggetti sani e i soggetti con DDM. Si presuppone che la differenza nella coerenza inter-soggetto dei partecipanti dei due gruppi si rifletta in differenze nei meccanismi neurali di queste due popolazioni, con l'auspicio che in futuro si possano trovare rimedi per limitare tali contrasti.

Sicuramente è un aspetto che dovrebbe essere approfondito con ulteriori ricerche. Un suggerimento per gli studi futuri potrebbe essere quello di utilizzare l'indice di ampiezza delle fluttuazioni a bassa frequenza frazionato (fALFF), anch'esso disponibile nel dataset che è stato utilizzato per questo studio. Questo indice rappresenta

il frazionamento dell'indice ALFF, che può essere diviso in due bande di frequenza diverse: *slow-5*, 0.01-0.027 Hz, e *slow-4*, 0.027-0.073. L'ALFF frazionato in bande *slow-5* e *slow-4* potrebbe essere più sensibile nel rivelare le caratteristiche dell'attività neurale spontanea rispetto all'ALFF non frazionato.

Un limite di questo studio riguarda l'elevato numero dei gradi di libertà, che rende più semplice il raggiungimento di una significatività statistica: talvolta differenze piccole possono risultare statisticamente significative seppure non vi sia una significatività concreta. Sarebbe quindi opportuno operare un'analisi più sofisticata, per esempio basata sul *machine learning* (apprendimento automatico), una disciplina scientifica che combina statistica e informatica, il cui scopo è far apprendere ai computer le relazioni tra dati statistici attraverso algoritmi di calcolo. Questo permetterebbe di interpretare i dati in modo più rapido e più accurato rispetto ai metodi classici.

Conclusioni

La depressione è una tra le malattie psichiatriche più diffuse al mondo, con un elevato tasso di disabilità e un impatto significativo sulla sanità pubblica. Numerosi studi si sono focalizzati sulla ricerca di marker neurobiologici del disturbo, così come sull'identificazione di meccanismi neurobiologici e fisiologici che lo rendessero distinguibile da altre condizioni patologiche o da una condizione di sanità. Tuttavia, questo obiettivo non è ancora stato raggiunto a pieno, e sono necessarie numerose indagini per arrivare a scoprire la complessità che si cela dietro questo disturbo, associato a un'elevata sofferenza. È fondamentale accrescere sempre più le conoscenze in campo di ricerca per migliorare il campo clinico, sia in ambito di prevenzione che di intervento, e diventa quindi sempre più urgente conoscere la fisiopatologia del disturbo per intervenire in modo adeguato.

L'obiettivo dello studio è quello di indagare se i pazienti con DDM mostrano una maggior coerenza del resting state rispetto ai controlli. Per mettere in luce tale differenza, che si riflette in diversi meccanismi neurali di queste due popolazioni, si sono misurati due indici di risonanza magnetica funzionale in stato di riposo: l'ampiezza delle fluttuazioni a bassa frequenza e l'omogeneità regionale.

Da questo studio sembra emergere una differenza statisticamente significativa nella coerenza del resting state tra pazienti con DDM e soggetti di controllo, sia per quanto riguarda l'indice ALFF che l'indice ReHo.

Indagare come sono correlate le mappe cerebrali a riposo tra un paziente e l'altro potrebbe aiutare a capire se gli aspetti fisiologici abbiano un legame con gli aspetti attribuibili alla presenza del disturbo, come la modalità con cui vengono elaborate le informazioni. Tuttavia, l'elevato numero di osservazioni presenti in questo studio

costituisce un punto debole per l'affidabilità della significatività statistica, rendendo necessarie ulteriori indagini.

Riconoscimenti

Dati forniti (in parte) dal REST-meta-MDD consortium. Yan, C.G., Chen X, Li, L., et al. (2019). Reduced default mode network functional connectivity in patients with recurrent major depressive disorder. *Proc Natl Acad Sci USA*; 116(18): 9078-83.

Bibliografia

- Addis D.R., Wong A.T., Schacter D.L. (2007). Remembering the past and imagining the future: common and distinct neural substrates during event construction and elaboration. *Neuropsychologia*, 45, 1363-1377.
- American Psychiatric Association (2013). *Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali* (5a ed.).
- Baker, A. P., Brookes, M. J., Rezek, I. A., Smith, S. M., Behrens, T., Probert Smith, P. J., & Woolrich, M. (2014). Fast transient networks in spontaneous human brain activity. *eLife*, 3, e01867.
- Bear, M.F., Connors, B.W., Paradiso M.A. (2017). Neuroscienze. Esplorando il cervello. In A. Angrilli, C. Casco, A. Maravita, M. Oliveri, E. Paulesu, L. Petrosini e B. Sacchetti (a cura di), *Attività cerebrale a riposo* (pp. 750-782). Milano: Edra S.p.A.
- Beck, A., Rush, J., Shaw, B., Emery, G. (1979). Cognitive therapy of depression. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*, 36(2), 272–275.
- Bench, C. J., Friston, K. J., Brown, R. G., Frackowiak, R. S., & Dolan, R. J. (1993). Regional cerebral blood flow in depression measured by positron emission tomography: the relationship with clinical dimensions. *Psychological medicine*, 23(3), 579–590.
- Berman, M. G., Peltier, S., Nee, D. E., Kross, E., Deldin, P. J., & Jonides, J. (2011). Depression, rumination and the default network. *Social cognitive and affective neuroscience*, 6(5), 548–555.
- Bettus, G., Guedj, E., Joyeux, F., Confort-Gouny, S., Soulier, E., Laguitton, V., Cozzone, P. J., Chauvel, P., Ranjeva, J. P., Bartolomei, F., & Guye, M. (2009). Decreased basal fMRI functional connectivity in epileptogenic networks and contralateral compensatory mechanisms. *Human brain mapping*, 30(5), 1580–1591.
- Bianciardi, M., Fukunaga, M., van Gelderen, P., Horovitz, S. G., de Zwart, J. A., Shmueli, K., & Duyn, J. H. (2009). Sources of functional magnetic resonance imaging signal fluctuations in the human brain at rest: a 7 T study. *Magnetic resonance imaging*, 27(8), 1019–1029.
- Birn, R. M., Diamond, J. B., Smith, M. A., & Bandettini, P. A. (2006). Separating respiratory-variation-related fluctuations from neuronal-activity-related fluctuations in fMRI. *NeuroImage*, 31(4), 1536–1548.
- Biswal, B., Yetkin, F. Z., Haughton, V. M., & Hyde, J. S. (1995). Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magnetic resonance in medicine*, 34(4), 537–541.
- Canavero, S., & Bonicalzi, V. (2013). Role of primary somatosensory cortex in the coding of pain. *Pain*, 154(7), 1156–1158.
- Carmichael, S. T., & Price, J. L. (1995). Sensory and premotor connections of the orbital and medial prefrontal cortex of macaque monkeys. *The Journal of comparative neurology*, 363(4), 642–664.

- Chao-Gan, Y. & Yu-Feng, Z. (2010). DPARSF: A MATLAB Toolbox for "Pipeline" Data Analysis of Resting-State fMRI. *Frontiers in systems neuroscience*, 4, 13.
- Chen, J. E., Lewis, L. D., Chang, C., Tian, Q., Fultz, N. E., Ohringer, N. A., Rosen, B. R., & Polimeni, J. R. (2020). Resting-state "physiological networks". *NeuroImage*, 213, 116707.
- Chen, Q., Bi, Y., Zhao, X., Lai, Y., Yan, W., Xie, L., Gao, T., Xie, S., Zeng, T., Li, J., Kuang, S., Gao, L., & Lv, Z. (2022). Regional amplitude abnormalities in the major depressive disorder: A resting-state fMRI study and support vector machine analysis. *Journal of affective disorders*, 308, 1–9.
- Chen, V. C., Chou, Y. S., Tsai, Y. H., Huang, Y. C., McIntyre, R. S., & Weng, J. C. (2021). Resting-State Functional Connectivity and Brain Network Abnormalities in Depressive Patients with Suicidal Ideation. *Brain topography*, 34(2), 234–244.
- Davidson R. J. (2000). Affective style, psychopathology, and resilience: brain mechanisms and plasticity. *The American psychologist*, 55(11), 1196–1214.
- Davidson, R. J., Abercrombie, H., Nitschke, J. B., & Putnam, K. (1999). Regional brain function, emotion and disorders of emotion. *Current opinion in neurobiology*, 9(2), 228–234.
- Del Arco, A., & Mora, F. (2008). Prefrontal cortex-nucleus accumbens interaction: in vivo modulation by dopamine and glutamate in the prefrontal cortex. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*, 90(2), 226–235.
- Deo R. C. (2015). Machine Learning in Medicine. *Circulation*, 132(20), 1920–1930.
- DeRubeis, R. J., Siegle, G. J., & Hollon, S. D. (2008). Cognitive therapy versus medication for depression: treatment outcomes and neural mechanisms. *Nature reviews. Neuroscience*, 9(10), 788–796.
- Disner, S. G., Beevers, C. G., Haigh, E. A., & Beck, A. T. (2011). Neural mechanisms of the cognitive model of depression. *Nature reviews. Neuroscience*, 12(8), 467–477.
- Drevets W. C. (2001). Neuroimaging and neuropathological studies of depression: implications for the cognitive-emotional features of mood disorders. *Current opinion in neurobiology*, 11(2), 240–249.
- Fales, C. L., Barch, D. M., Rundle, M. M., Mintun, M. A., Snyder, A. Z., Cohen, J. D., Mathews, J., & Sheline, Y. I. (2008). Altered emotional interference processing in affective and cognitive-control brain circuitry in major depression. *Biological psychiatry*, 63(4), 377–384.
- Fitzgerald, P. B., Laird, A. R., Maller, J., & Daskalakis, Z. J. (2008). A meta-analytic study of changes in brain activation in depression. *Human brain mapping*, 29(6), 683–695.
- Friston, K. J., Frith, C. D., Liddle, P. F., & Frackowiak, R. S. (1993). Functional connectivity: the principal-component analysis of large (PET) data sets. *Journal of cerebral blood flow and metabolism: official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 13(1), 5–14.
- Gong, J., Wang, J., Qiu, S., Chen, P., Luo, Z., Wang, J., Huang, L., & Wang, Y. (2020). Common and distinct patterns of intrinsic brain activity alterations in major depression and bipolar disorder: voxel-based meta-analysis. *Translational psychiatry*, 10(1), 353.

- Gotlib, I. H., Krasnoperova, E., Yue, D. N., & Joormann, J. (2004). Attentional biases for negative interpersonal stimuli in clinical depression. *Journal of abnormal psychology, 113*(1), 121–135.
- Grimm, S., Boesiger, P., Beck, J., Schuepbach, D., Bermpohl, F., Walter, M., Ernst, J., Hell, D., Boeker, H., & Northoff, G. (2009). Altered negative BOLD responses in the default-mode network during emotion processing in depressed subjects. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology, 34*(4), 932–943.
- Guo, W. B., Liu, F., Xue, Z. M., Xu, X. J., Wu, R. R., Ma, C. Q., Wooderson, S. C., Tan, C. L., Sun, X. L., Chen, J. D., Liu, Z. N., Xiao, C. Q., Chen, H. F., & Zhao, J. P. (2012). Alterations of the amplitude of low-frequency fluctuations in treatment-resistant and treatment-response depression: a resting-state fMRI study. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry, 37*(1), 153–160.
- Guo, W. B., Liu, F., Xun, G. L., Hu, M. R., Guo, X. F., Xiao, C. Q., Chen, H. F., Wooderson, S. C., Chen, J. D., & Zhao, J. P. (2013). Reversal alterations of amplitude of low-frequency fluctuations in early and late onset, first-episode, drug-naive depression. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry, 40*, 153–159.
- Guo, W. B., Sun, X. L., Liu, L., Xu, Q., Wu, R. R., Liu, Z. N., Tan, C. L., Chen, H. F., & Zhao, J. P. (2011). Disrupted regional homogeneity in treatment-resistant depression: a resting-state fMRI study. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry, 35*(5), 1297–1302.
- Hamilton, J. P., Chen, G., Thomason, M. E., Schwartz, M. E., & Gotlib, I. H. (2011). Investigating neural primacy in Major Depressive Disorder: multivariate Granger causality analysis of resting-state fMRI time-series data. *Molecular psychiatry, 16*(7), 763–772.
- Hay L., Duffy, A. H. B., Gilbert, S. J, Grealy, M. A. (2021). Functional magnetic resonance imaging (fMRI) in design studies: Methodological considerations, challenges, and recommendations. *Design Studies, 78*, 1-32.
- He, B. J., Snyder, A. Z., Zempel, J. M., Smyth, M. D., & Raichle, M. E. (2008). Electrophysiological correlates of the brain's intrinsic large-scale functional architecture. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 105*(41), 16039–16044.
- He, M., Ping, L., Chu, Z., Zeng, C., Shen, Z., & Xu, X. (2022). Identifying Changes of Brain Regional Homogeneity and Cingulo-Opercular Network Connectivity in First-Episode, Drug-Naïve Depressive Patients With Suicidal Ideation. *Frontiers in neuroscience, 16*, 856366.
- Jiang, L., & Zuo, X. N. (2016). Regional Homogeneity: A Multimodal, Multiscale Neuroimaging Marker of the Human Connectome. *The Neuroscientist: a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry, 22*(5), 486–505.

- Jones, N. P., Fournier, J. C., & Stone, L. B. (2017). Neural correlates of autobiographical problem-solving deficits associated with rumination in depression. *Journal of affective disorders, 218*, 210–216.
- Julien C. (2006). The enigma of Mayer waves: Facts and models. *Cardiovascular research, 70*(1), 12–21.
- Kanwisher, N., McDermott, J., & Chun, M. M. (1997). The fusiform face area: a module in human extrastriate cortex specialized for face perception. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience, 17*(11), 4302–4311.
- Keedwell, P. A., Andrew, C., Williams, S. C., Brammer, M. J., & Phillips, M. L. (2005). A double dissociation of ventromedial prefrontal cortical responses to sad and happy stimuli in depressed and healthy individuals. *Biological psychiatry, 58*(6), 495–503.
- Kendall, M., & Gibbons, J. D. (1990). Rank correlation methods, Oxford University Press.
- Lai, C. H., & Wu, Y. T. (2016). The alterations in regional homogeneity of parieto-cingulate and temporo-cerebellum regions of first-episode medication-naïve depression patients. *Brain imaging and behavior, 10*(1), 187–194.
- Lamm, C., & Singer, T. (2010). The role of anterior insular cortex in social emotions. *Brain structure & function, 214*(5-6), 579–591. h
- Lan, M. J., Rizk, M. M., Pantazatos, S. P., Rubin-Falcone, H., Miller, J. M., Sublette, M. E., Oquendo, M. A., Keilp, J. G., & Mann, J. J. (2019). Resting-state amplitude of low-frequency fluctuation is associated with suicidal ideation. *Depression and anxiety, 36*(5), 433–441.
- Lee, S., Tsang, A., Zhang, M.Y., Huang, Y.Q., He, Y.L., Liu, Z.R., Shen, Y.C., Kessler, R.C. (2007). Lifetime prevalence and inter-cohort variation in DSM-IV disorders in metropolitan China. *Psychol Med, 37*(1), 61–7.
- Liao, W., Li, J., Ji, G. J., Wu, G. R., Long, Z., Xu, Q., Duan, X., Cui, Q., Biswal, B. B., & Chen, H. (2019). Endless Fluctuations: Temporal Dynamics of the Amplitude of Low Frequency Fluctuations. *IEEE transactions on medical imaging, 38*(11), 2523–2532.
- Liu, S., Ma, R., Luo, Y., Liu, P., Zhao, K., Guo, H., Shi, J., Yang, F., Tan, Y., Tan, S., & Wang, Z. (2021). Facial Expression Recognition and ReHo Analysis in Major Depressive Disorder. *Frontiers in psychology, 12*, 688376.
- Liu, Z., Xu, C., Xu, Y., Wang, Y., Zhao, B., Lv, Y., Cao, X., Zhang, K., & Du, C. (2010). Decreased regional homogeneity in insula and cerebellum: a resting-state fMRI study in patients with major depression and subjects at high risk for major depression. *Psychiatry research, 182*(3), 211–215.
- Logothetis, N. K. (2008). What we can do and what we cannot do with fMRI. *Nature, 453*(7197), 869–878.
- MacDonald, A. W., 3rd, Cohen, J. D., Stenger, V. A., & Carter, C. S. (2000). Dissociating the role of the dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex in cognitive control. *Science (New York, N.Y.), 288*(5472), 1835–1838.
- MacDonald, A. W., 3rd, Cohen, J. D., Stenger, V. A., & Carter, C. S. (2000). Dissociating the role of the dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex in cognitive control. *Science (New York, N.Y.), 288*(5472), 1835–1838.

- Maddock R. J. (1999). The retrosplenial cortex and emotion: new insights from functional neuroimaging of the human brain. *Trends in neurosciences*, 22(7), 310–316.
- Martin, D. M., McClintock, S. M., Forster, J. J., Lo, T. Y., & Loo, C. K. (2017). Cognitive enhancing effects of rTMS administered to the prefrontal cortex in patients with depression: A systematic review and meta-analysis of individual task effects. *Depression and anxiety*, 34(11), 1029–1039.
- Mathews, A., & MacLeod, C. (2005). Cognitive vulnerability to emotional disorders. *Annual review of clinical psychology*, 1, 167–195.
- Mayberg, H. S., Silva, J. A., Brannan, S. K., Tekell, J. L., Mahurin, R. K., McGinnis, S., & Jerabek, P. A. (2002). The functional neuroanatomy of the placebo effect. *The American journal of psychiatry*, 159(5), 728–737.
- McGrath, C. L., Kelley, M. E., Holtzheimer, P. E., Dunlop, B. W., Craighead, W. E., Franco, A. R., Craddock, R. C., & Mayberg, H. S. (2013). Toward a neuroimaging treatment selection biomarker for major depressive disorder. *JAMA psychiatry*, 70(8), 821–829.
- Menon, V., & Uddin, L. Q. (2010). Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function. *Brain structure & function*, 214(5-6), 655–667.
- Miranda, R., & Nolen-Hoeksema, S. (2007). Brooding and reflection: rumination predicts suicidal ideation at 1-year follow-up in a community sample. *Behaviour research and therapy*, 45(12), 3088–3095.
- Ogawa, S., Lee, T. M., Kay, A. R., Tank D. W. (1990). Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 87, 9868-9872.
- Parvizi, J., Anderson, S. W., Martin, C. O., Damasio, H., & Damasio, A. R. (2001). Pathological laughter and crying: a link to the cerebellum. *Brain: a journal of neurology*, 124(Pt 9), 1708–1719.
- Penghong Liu, P., Tu, H., Zhang, A., Yang, C., Liu Z., Lei, L., Wu, P., Sun N., Zhang, K. (2021). Brain functional alterations in MDD patients with somatic symptoms: A resting-state fMRI study. *Journal of Affective Disorders*, 295, 788-796.
- Phillips, M. L., Drevets, W. C., Rauch, S. L., & Lane, R. (2003). Neurobiology of emotion perception I: The neural basis of normal emotion perception. *Biological psychiatry*, 54(5), 504–514.
- Phillips, M. L., Ladouceur, C. D., & Drevets, W. C. (2008). A neural model of voluntary and automatic emotion regulation: implications for understanding the pathophysiology and neurodevelopment of bipolar disorder. *Molecular psychiatry*, 13(9), 829–857.
- Posne, M. I., & Rothbart, M. K. (2000). Developing mechanisms of self-regulation. *Development and psychopathology*, 12(3), 427–441.
- Radua, J., Phillips, M. L., Russell, T., Lawrence, N., Marshall, N., Kalidindi, S., El-Hage, W., McDonald, C., Giampietro, V., Brammer, M. J., David, A. S., & Surguladze, S. A. (2010). Neural response to specific components of fearful faces in healthy and schizophrenic adults. *NeuroImage*, 49(1), 939–946.
- Raichle M. E. (2009). A brief history of human brain mapping. *Trends in neurosciences*, 32(2), 118–126.

- Raichle M. E. (2010). Two views of brain function. *Trends in cognitive sciences*, 14(4), 180–190.
- Raichle, M. E., & Mintun, M. A. (2006). Brain work and brain imaging. *Annual review of neuroscience*, 29, 449–476.
- Rosazza, C., Minati, L. (2011). Resting-state brain networks: literature review and clinical applications. *Neurol Sci*, 32, 773–785.
- Rosen, B. R., & Savoy, R. L. (2012). fMRI at 20: has it changed the world?. *NeuroImage*, 62(2), 1316–1324.
- Rosenbaum, D., Int-Veen, I., Kroczeck, A., Hilsendegen, P., Velten-Schurian, K., Bihlmaier, I., Fallgatter, A. J., & Ehlis, A. C. (2020). Amplitude of low frequency fluctuations (ALFF) of spontaneous and induced rumination in major depression: An fNIRS study. *Scientific reports*, 10(1), 21520.
- Sambataro, F., Fazio, L., Taurisano, P., Gelao, B., Porcelli, A., Mancini, M., Sinibaldi, L., Ursini, G., Masellis, R., Caforio, G., Di Giorgio, A., Niccoli-Asabella, A., Popolizio, T., Blasi, G., & Bertolino, A. (2013). DRD2 genotype-based variation of default mode network activity and of its relationship with striatal DAT binding. *Schizophrenia bulletin*, 39(1), 206–216.
- Sambataro, F., Wolf, N.D., Giusti, P., Vasic, N., Wolf, R.C. (2013). Default mode network in depression: a pathway to impaired affective cognition?. *Clinical Neuropsychiatry*, 10, 5, 212-216.
- Sangani, S., Lamontagne, A., & Fung, J. (2015). Cortical mechanisms underlying sensorimotor enhancement promoted by walking with haptic inputs in a virtual environment. *Progress in brain research*, 218, 313–330.
- Savitz, J. B., & Drevets, W. C. (2009). Imaging phenotypes of major depressive disorder: genetic correlates. *Neuroscience*, 164(1), 300–330.
- Savitz, J., & Drevets, W. C. (2009). Bipolar and major depressive disorder: neuroimaging the developmental-degenerative divide. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 33(5), 699–771.
- Schaefer, S. M., Jackson, D. C., Davidson, R. J., Aguirre, G. K., Kimberg, D. Y., & Thompson-Schill, S. L. (2002). Modulation of amygdalar activity by the conscious regulation of negative emotion. *Journal of cognitive neuroscience*, 14(6), 913–921.
- Shakiba A. (2014). The role of the cerebellum in neurobiology of psychiatric disorders. *Neurologic clinics*, 32(4), 1105–1115.
- Sheline Y. I. (2003). Neuroimaging studies of mood disorder effects on the brain. *Biological psychiatry*, 54(3), 338–352.
- Sheline, Y. I., Price, J. L., Yan, Z., & Mintun, M. A. (2010). Resting-state functional MRI in depression unmasks increased connectivity between networks via the dorsal nexus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(24), 11020–11025.
- Sheline, Y. I., Sanghavi, M., Mintun, M. A., & Gado, M. H. (1999). Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent

- major depression. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 19(12), 5034–5043.
- Shneidman E. S. (1998). Perspectives on suicidology. Further reflections on suicide and psychache. *Suicide & life-threatening behavior*, 28(3), 245–250.
- Smitha, K. A., Akhil Raja, K., Arun, K. M., Rajesh, P. G., Thomas, B., Kapilamoorthy, T. R., & Kesavadas, C. (2017). Resting state fMRI: A review on methods in resting state connectivity analysis and resting state networks. *The neuroradiology journal*, 30(4), 305–317.
- Späti, J., Hänggi, J., Doerig, N., Ernst, J., Sambataro, F., Brakowski, J., Jäncke, L., grosse Holtforth, M., Seifritz, E., & Spinelli, S. (2015). Prefrontal thinning affects functional connectivity and regional homogeneity of the anterior cingulate cortex in depression. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 40(7), 1640–1648.
- Stein, F., Meller, T., Brosch, K., Schmitt, S., Ringwald, K., Pfarr, J. K., Meinert, S., Thiel, K., Lemke, H., Waltemate, L., Grotegerd, D., Opel, N., Jansen, A., Nenadić, I., Dannlowski, U., Krug, A., & Kircher, T. (2021). Psychopathological Syndromes Across Affective and Psychotic Disorders Correlate With Gray Matter Volumes. *Schizophrenia bulletin*, 47(6), 1740–1750.
- Stewart, J. G., Glenn, C. R., Esposito, E. C., Cha, C. B., Nock, M. K., & Auerbach, R. P. (2017). Cognitive Control Deficits Differentiate Adolescent Suicide Ideators From Attempters. *The Journal of clinical psychiatry*, 78(6), e614–e621.
- Sun, H., Luo, L., Yuan, X., Zhang, L., He, Y., Yao, S., Wang, J., & Xiao, J. (2018). Regional homogeneity and functional connectivity patterns in major depressive disorder, cognitive vulnerability to depression and healthy subjects. *Journal of affective disorders*, 235, 229–235.
- Surguladze, S., Brammer, M. J., Keedwell, P., Giampietro, V., Young, A. W., Travis, M. J., Williams, S. C., & Phillips, M. L. (2005). A differential pattern of neural response toward sad versus happy facial expressions in major depressive disorder. *Biological psychiatry*, 57(3), 201–209.
- Trapanotto, M. (2014). *Lezioni di Psicobiologia*. Padova: Cleup, pp. 35-36
- Tremblay, L. K., Naranjo, C. A., Graham, S. J., Herrmann, N., Mayberg, H. S., Hevenor, S., & Busto, U. E. (2005). Functional neuroanatomical substrates of altered reward processing in major depressive disorder revealed by a dopaminergic probe. *Archives of general psychiatry*, 62(11), 1228–1236.
- Tricomi, E. M., Delgado, M. R., & Fiez, J. A. (2004). Modulation of caudate activity by action contingency. *Neuron*, 41(2), 281–292.
- van Reekum, C. M., Urry, H. L., Johnstone, T., Thurow, M. E., Frye, C. J., Jackson, C. A., Schaefer, H. S., Alexander, A. L., & Davidson, R. J. (2007). Individual differences in amygdala and ventromedial prefrontal cortex activity are associated with evaluation speed and psychological well-being. *Journal of cognitive neuroscience*, 19(2), 237–248.

- Wang, K., Wei, D., Yang, J., Xie, P., Hao, X., & Qiu, J. (2015). Individual differences in rumination in healthy and depressive samples: association with brain structure, functional connectivity and depression. *Psychological medicine*, 45(14), 2999–3008.
- Wolf, R. C., Sambataro, F., Vasic, N., Schmid, M., Thomann, P. A., Bientreux, S. D., & Wolf, N. D. (2011). Aberrant connectivity of resting-state networks in borderline personality disorder. *Journal of psychiatry & neuroscience: JPN*, 36(6), 402–411.
- Wong, C., & Gallate, J. (2012). The function of the anterior temporal lobe: a review of the empirical evidence. *Brain research*, 1449, 94–116.
- World Health Organization. (2021, September 13). Depression. Retrieved from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>
- Wu, Q. Z., Li, D. M., Kuang, W. H., Zhang, T. J., Lui, S., Huang, X. Q., Chan, R. C., Kemp, G. J., & Gong, Q. Y. (2011). Abnormal regional spontaneous neural activity in treatment-refractory depression revealed by resting-state fMRI. *Human brain mapping*, 32(8), 1290–1299.
- Wu, Z., Luo, Q., Wu, H., Wu, Z., Zheng, Y., Yang, Y., He, J., Ding, Y., Yu, R., & Peng, H. (2021). Amplitude of Low-Frequency Oscillations in Major Depressive Disorder With Childhood Trauma. *Frontiers in psychiatry*, 11, 596337.
- Xue, S., Wang, X., Wang, W., Liu, J., & Qiu, J. (2016). Frequency-dependent alterations in regional homogeneity in major depression. *Behavioural brain research*, 306, 13–19.
- Yamazaki, K., Uchida, M., Obata, A., Katura, T., Sato, H., Tanaka, N., & Maki, A. (2007, July). Comparison between Spontaneous Low-Frequency Oscillations in Regional Cerebral Blood Volume, and Cerebral and Plethysmographic Pulsations. In *AIP Conference Proceedings* (Vol. 922, No. 1, pp. 687-690). American Institute of Physics.
- Yan, C. G., Wang, X. D., Zuo, X. N., & Zang, Y. F. (2016). DPABI: Data Processing & Analysis for (Resting-State) Brain Imaging. *Neuroinformatics*, 14(3), 339–351.
- Yan, C.G. (2019, Giugno, 03). The R-fMRI Network. A network for supporting resting-state fMRI related studies Retrieved from <http://www.rfmri.org/Course>
- Yang, H., Long, X. Y., Yang, Y., Yan, H., Zhu, C. Z., Zhou, X. P., Zang, Y. F., & Gong, Q. Y. (2007). Amplitude of low frequency fluctuation within visual areas revealed by resting-state functional MRI. *NeuroImage*, 36(1), 144–152.
- Yao, Z., Wang, L., Lu, Q., Liu, H., & Teng, G. (2009). Regional homogeneity in depression and its relationship with separate depressive symptom clusters: a resting-state fMRI study. *Journal of affective disorders*, 115(3), 430–438.
- Yuan, Y., Zhang, Z., Bai, F., Yu, H., Shi, Y., Qian, Y., Liu, W., You, J., Zhang, X., & Liu, Z. (2008). Abnormal neural activity in the patients with remitted geriatric depression: a resting-state functional magnetic resonance imaging study. *Journal of affective disorders*, 111(2-3), 145–152.
- Zang, Y. F., He, Y., Zhu, C. Z., Cao, Q. J., Sui, M. Q., Liang, M., Tian, L. X., Jiang, T. Z., & Wang, Y. F. (2007). Altered baseline brain activity in children with ADHD revealed by resting-state functional MRI. *Brain & development*, 29(2), 83–91.
- Zang, Y., Jiang, T., Lu, Y., He, Y., & Tian, L. (2004). Regional homogeneity approach to fMRI data analysis. *NeuroImage*, 22(1), 394–400.

- Zeki, S., & Romaya, J. P. (2008). Neural correlates of hate. *PloS one*, 3(10), e3556.
- Zhang, A., Li, G., Yang, C., Liu, P., Wang, Y., Kang, L., Wang, Y., & Zhang, K. (2019). Alterations of amplitude of low-frequency fluctuation in treatment-resistant versus non-treatment-resistant depression patients. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 15, 2119–2128.
- Zhang, Z., Chen, Y., Wei, W., Yang, X., Meng, Y., Yu, H., Guo, W., Wang, Q., Deng, W., Li, T., & Ma, X. (2021). Changes in Regional Homogeneity of Medication-Free Major Depressive Disorder Patients With Different Onset Ages. *Frontiers in psychiatry*, 12, 713614.
- Zheng, R., Chen, Y., Jiang, Y., Wen, M., Zhou, B., Li, S., Wei, Y., Yang, Z., Wang, C., Cheng, J., Zhang, Y., & Han, S. (2021). Dynamic Altered Amplitude of Low-Frequency Fluctuations in Patients With Major Depressive Disorder. *Frontiers in psychiatry*, 12, 683610.
- Zhou, H. X., Chen, X., Shen, Y. Q., Li, L., Chen, N. X., Zhu, Z. C., Castellanos, F. X., & Yan, C. G. (2020). Rumination and the default mode network: Meta-analysis of brain imaging studies and implications for depression. *NeuroImage*, 206, 116287.
- Zou, Q. H., Zhu, C. Z., Yang, Y., Zuo, X. N., Long, X. Y., Cao, Q. J., Wang, Y. F., & Zang, Y. F. (2008). An improved approach to detection of amplitude of low-frequency fluctuation (ALFF) for resting-state fMRI: fractional ALFF. *Journal of neuroscience methods*, 172(1), 137–141.
- Zuo, X. N., Di Martino, A., Kelly, C., Shehzad, Z. E., Gee, D. G., Klein, D. F., Castellanos, F. X., Biswal, B. B., & Milham, M. P. (2010). The oscillating brain: complex and reliable. *NeuroImage*, 49(2), 1432–1445.