



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia Generale

Corso di Laurea in Scienze Psicologiche Cognitive e Psicobiologiche

Elaborato finale

**Disposizione affettiva e familiarità per la depressione: il ruolo
dell'asimmetria dell'attività alfa**

Affective disposition and familiarity with depression: the role of alpha asymmetry

Relatore

Prof. Simone Messerotti Benvenuti

Correlatrice

Dott.ssa Tania Moretta

Laurenda: Speranza Fornarelli
Matricola: 1221891

Anno accademico 2021-2022

INDICE

<i>CAPITOLO 1: Depressione e familiarità per la depressione</i>	3
1.1 Caratteristiche cliniche della depressione	3
1.2 Epidemiologia della depressione.....	4
1.3 I principali fattori di rischio della depressione	6
1.4 Il ruolo della familiarità nella depressione	11
<i>CAPITOLO 2: Disposizione affettiva e rischio di depressione: il ruolo dell'asimmetria dell'attività alfa</i>	13
2.1 Ipoattivazione del sistema motivazionale di approccio e depressione.....	13
2.2 Asimmetria dell'attività alfa: un potenziale correlato dell'ipoattivazione del sistema motivazionale di approccio nella depressione	16
<i>CAPITOLO 3: La ricerca</i>	19
3.1 Obiettivo dello studio.....	19
3.2 Ipotesi di ricerca.....	19
3.3 Metodi	20
3.3.1 Partecipanti.....	20
3.3.2 Strumenti psicologici.....	21
3.3.3 Procedura sperimentale.....	23
3.3.4 Misure psicofisiologiche.....	26
3.3.5 Riduzione del segnale EEG	26
3.3.6 Analisi tempo-frequenza.....	27
3.3.7 Analisi statistica.....	27
3.4 Risultati.....	28
3.5 Discussione.....	31
3.6 Conclusioni	35
<i>BIBLIOGRAFIA</i>	36

CAPITOLO 1: Depressione e familiarità per la depressione

1.1 Caratteristiche cliniche della depressione

La depressione è un disturbo dell'umore cosiddetto unipolare caratterizzato da due sintomi cardine: 1) uno stato di profonda tristezza per la maggior parte del giorno e quasi tutti i giorni, e 2) anedonia, ossia l'incapacità di provare piacere nelle attività abituali (American Psychiatric Association, 2013). Questo disturbo dell'umore si presenta in varie forme e secondo gradi diversi di gravità. Il disturbo depressivo più frequente nella popolazione è il disturbo depressivo maggiore (DDM o MDD, *major depressive disorder*). Secondo il Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali (DSM-5, American Psychiatric Association, 2013), per diagnosticare un DDM è necessario che siano presenti in totale almeno cinque sintomi, che comprendono l'anedonia e/o l'umore depresso, e altri sintomi tra i seguenti: a) un rilevante cambiamento (aumento o perdita) del peso corporeo o modificazione dell'appetito; b) insonnia o ipersonnia; c) agitazione o rallentamento psicomotorio; d) perdita di energia; e) sentimenti di autosvalutazione o eccessivo senso di colpa; f) difficoltà a concentrarsi o a prendere decisioni; g) pensieri ricorrenti di morte o ideazione suicidaria. I sintomi devono essere presenti la maggior del tempo, ogni giorno, per almeno due settimane. Il DDM è definito come un disturbo episodico perché i sintomi tendono a verificarsi per un periodo e poi scompaiono, ma tende a essere ricorrente e possono verificarsi frequenti ricadute (Hardeveld et al., 2010; Richards, 2011; R. C. Kessler, 2012). Secondo il DSM-5, nel caso in cui l'umore depresso permanga continuativamente per due anni (un anno, nel caso di adolescenti e bambini), comprendendo anche altri due sintomi (scarso appetito o iperfagia; insonnia o ipersonnia; astenia; bassa autostima; difficoltà di concentrazione o nel prendere decisioni; sentimenti di disperazione), è possibile diagnosticare un disturbo depressivo persistente (distimia). Il DSM-5 include altre due categorie diagnostiche fra i disturbi depressivi: il disturbo disforico premestruale e il disturbo da disregolazione dell'umore dirompente. Il primo disturbo è caratterizzato principalmente da sintomi depressivi durante la prima settimana che precede le mestruazioni, mentre il disturbo da

disregolazione dirompente è costituito da gravi e ricorrenti esplosioni di collera e umore negativo persistenti, per almeno un anno, prima dei 10 anni. Ogni disturbo depressivo è associato ad un significativo stato di disagio o disabilità nelle aree più importanti del funzionamento dell'individuo, come quello relazionale o lavorativo.

1.2 Epidemiologia della depressione

Secondo i dati dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS; World Health Organization, 2017), la depressione costituisce uno dei disturbi mentali con la prevalenza più elevata nell'arco della vita circa il 19% nei paesi industrializzati, con un'incidenza del 4,4% nella popolazione globale. Recentemente, la depressione è stata classificata come una delle principali cause di disabilità nel mondo (Friedrich, 2017). Inoltre, a causa dell'elevato tasso di ricadute e di ricorrenza, gli episodi depressivi spesso evolvono in un disturbo cronico che può essere estremamente invalidante, sia per la persona che ne soffre sia per la comunità (Hardeveld et al., 2010). Nel 1990 l'OMS ha istituito un progetto chiamato "The Global Burden of Disease Study" (GBD), che consiste in un piano di ricerca sviluppato a livello globale con lo scopo di valutare la mortalità e l'invalidità causate da centinaia di patologie, lesioni e i possibili fattori di rischio (Murray et al., 1996). Occorre notare però che già negli anni '40 era iniziata la ricerca di un parametro che potesse quantificare la gravità di una malattia, nei termini dell'impatto che questa può avere causando una morte prematura o della disabilità che può portare a chi ne è affetto. Così, con il progetto "Global Burden of Disease", è nata la concezione di aspettativa di vita corretta per disabilità (*disability adjusted life year*, DALY). Un DALY corrisponde a un anno di vita in salute perso e quindi permette di misurare la gravità di una malattia tramite due parametri temporali: 1) gli anni vissuti con la disabilità causata dalla malattia che ha gravità e durata definite (*years lived with disability*, YLD); e 2) gli anni di vita persi a causa di una morte prematura (*years of life lost*, YLL) (Murray et al., 1996). Nella classifica delle malattie che hanno un maggiore impatto sull'aspettativa

di vita, i disturbi depressivi sono saliti dal diciannovesimo posto avuto nel 1990 al tredicesimo posto nel 2019 (Vos et al., 2020). Inoltre, nel 2019, i disturbi depressivi sono stati classificati tra le prime cinque malattie a pesare negativamente sull'aspettativa di vita anche degli individui più giovani, tra 10 e 24 anni (Vos et al., 2020). In generale, l'esordio della depressione (in particolare del DDM) si verifica in età adolescenziale o nella prima età adulta (figura 1; Whiteford et al., 2013). L'adolescenza risulta il periodo in cui vi è la più alta probabilità di sviluppare diverse classi di disturbi mentali e con il rischio che persistano anche in età adulta (Lee et al., 2014). È importante notare che i disturbi depressivi risultano più frequenti tra le donne che tra gli uomini (figura 2, Organizzazione mondiale della sanità, 2017).

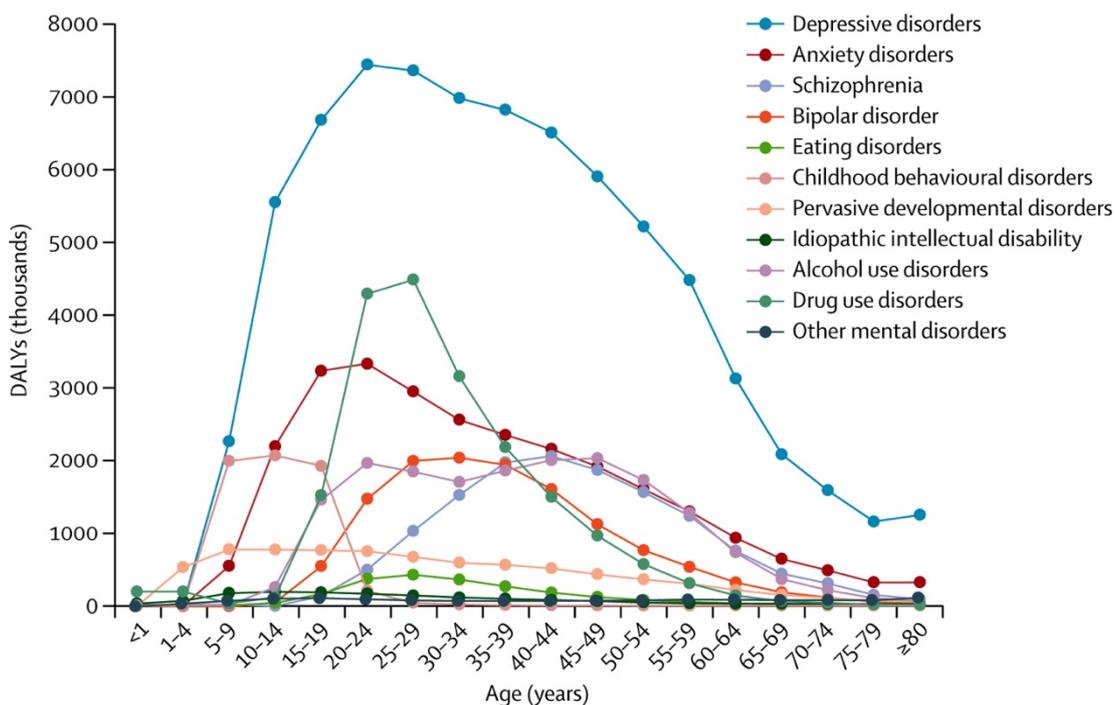


Figura 1. Anni di vita corretta per disabilità (disability adjusted life year, DALY) nella popolazione mondiale nel 2010 per ogni disturbo mentale e per i disturbi da uso di sostanze in relazione all'età (Whiteford et al., 2013). Negli adolescenti e nei giovani adulti (10-29 anni) è possibile osservare la percentuale più alta di DALY. Inoltre, si può osservare che l'impatto negativo dei disturbi depressivi aumenta bruscamente nell'infanzia (età 1-10 anni) e raggiunge il picco nell'adolescenza e nella prima età adulta (età 10-29 anni).

Prevalence of depressive disorders (% of population), by WHO Region

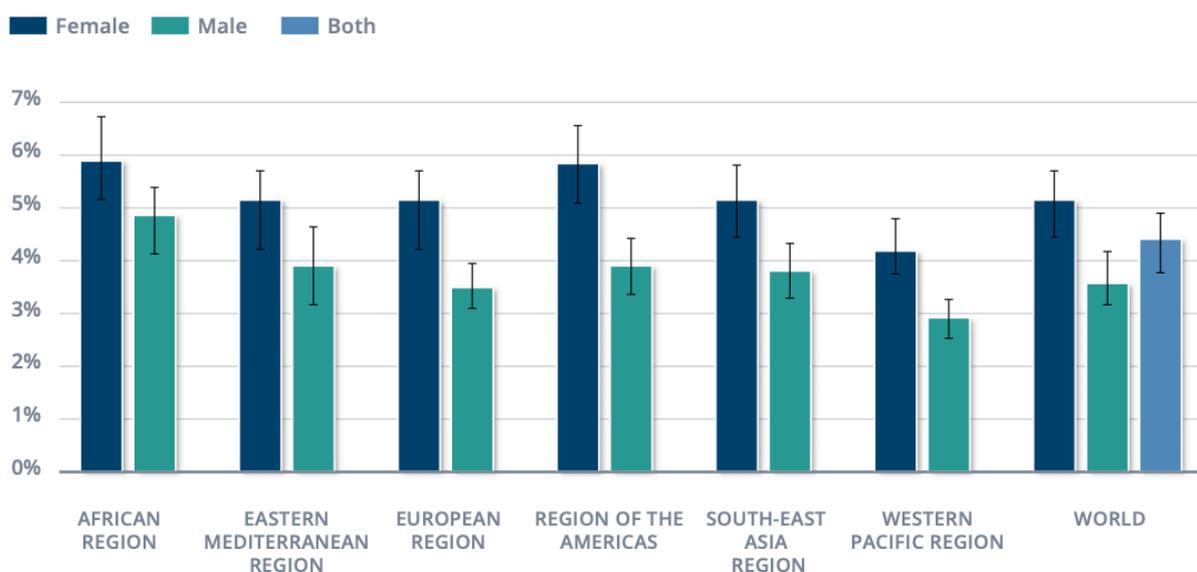


Figura 2. Prevalenza dei disturbi depressivi, in percentuale, nella popolazione mondiale nel 2015 secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (World Health Organization, 2017).

1.3 I principali fattori di rischio della depressione

I principali fattori che possono predisporre alla depressione possono essere di tipo **genetico**, **biologico**, **psicologico** e **ambientale**. Secondo il modello diatesi-stress (Zubin & Spring, 1977), l'insorgere di un disturbo mentale è il risultato dell'interazione tra diatesi e stress. Per diatesi si intende la predisposizione di un individuo a sviluppare un certo disturbo e comprende tutti i possibili fattori genetici, neurobiologici, psicologici e socioculturali di vulnerabilità dell'individuo. Lo stress viene definito come una stimolazione ambientale nociva o spiacevole che può innescare un processo psicopatologico e può essere, ad esempio, un evento traumatico o dei fattori cronici di stress. Se normalmente un individuo riesce ad affrontare in modo adattivo le situazioni stressanti e ad attuare strategie di *coping* funzionali in risposta a eventi negativi, nel caso di un individuo che presenta elementi di vulnerabilità (diatesi) per la depressione, le situazioni stressanti possono più facilmente favorire lo sviluppo di un disturbo depressivo.

Tra gli elementi di diatesi è presente la vulnerabilità **genetica**. Il ruolo della genetica nell'ereditabilità della depressione è stato indagato attraverso studi su gemelli (monozigotici e dizigotici), che hanno stimato che l'ereditarietà del DDM è del 31-42% (Sullivan et al., 2000). Tuttavia, risulta importante considerare i fattori genetici in relazione alla presenza di fattori di rischio ambientali, come ad esempio la presenza esperienze di vita stressanti. A tale scopo, diversi studi hanno evidenziato il ruolo dell'interazione gene-ambiente nell'insorgere di episodi depressivi. Ciò è stato visto, ad esempio, prendendo in esame il polimorfismo funzionale nella regione del promotore nel gene che codifica per il trasportatore della serotonina (5-HTTLPR), in relazione alla presenza o meno di esperienze stressanti nella vita dei soggetti. E' risultato evidente che, a parità di evento stressante vissuto, gli individui che presentavano uno o due alleli più brevi del gene 5-HTTLPR avevano maggiore probabilità di sviluppare sintomi depressivi in seguito all'evento, rispetto ai soggetti che presentavano due alleli lunghi dello stesso gene (figura 3; Caspi et al., 2003).

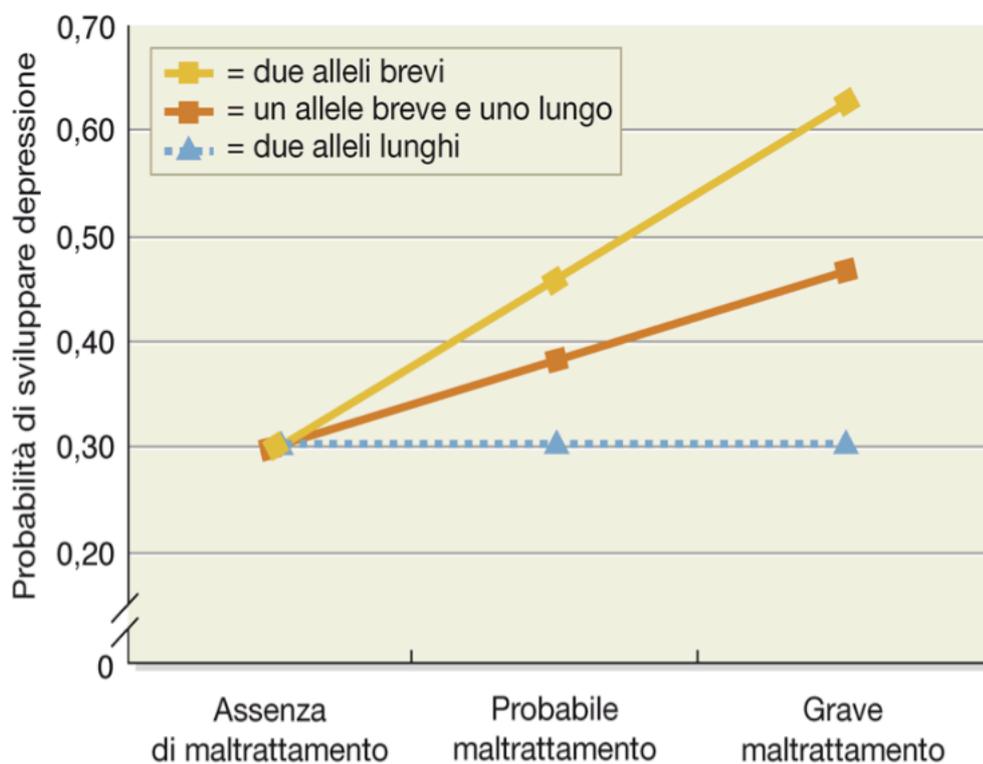


Figura 3. Grafico (riadattato da Kring, 2017) dello studio sull'interazione gene-ambiente (Caspi et al., 2003). Si può osservare che la presenza di due alleli brevi del gene 5-HTTLPR in relazione ai

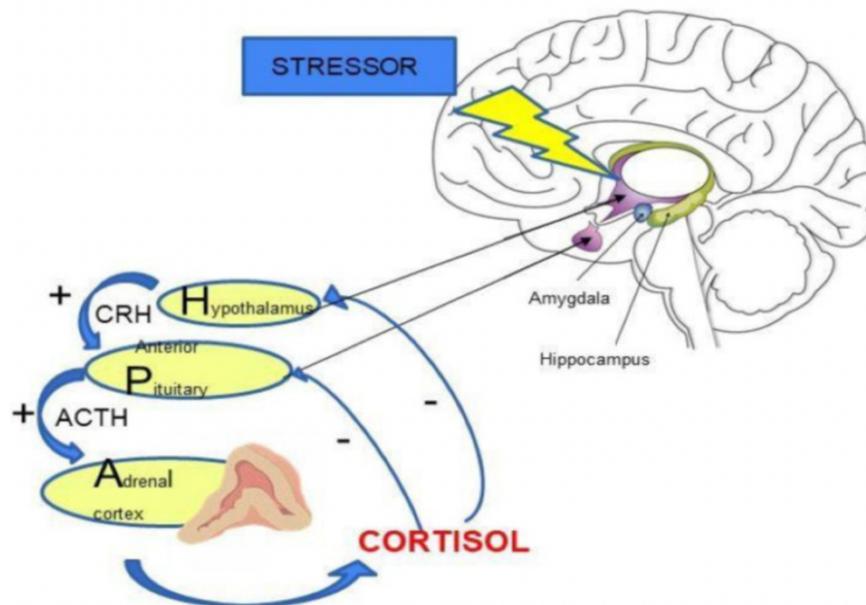
maltrattamenti subiti nell'infanzia si associa ad un rischio più elevato di sviluppare depressione in età adulta.

Studi successivi hanno confermato l'importanza di considerare la genetica insieme ad altri fattori di rischio (Kring, 2017). Secondo una recente meta-analisi, almeno 23 geni potrebbero essere coinvolti nel disturbo depressivo maggiore. In particolare, i geni più cruciali per il DDM potrebbero essere quelli che appartengono alla famiglia GRIA, GRIN e GRIK ed i membri della famiglia SLC6A (Norkeviciene et al., 2022). Inoltre, è stato osservato che una maggiore vulnerabilità genetica alla depressione è associata ad un aumento di tentati suicidi e suicidi nei bambini, negli adolescenti e negli adulti (Lee et al., 2021).

Un altro aspetto genetico importante da considerare nel rischio di sviluppare depressione è rappresentato dall'**epigenetica**, che consiste nello studio delle modalità con cui l'ambiente modifica l'espressione genica. Un meccanismo epigenetico che sembra mediare l'aumento del rischio di sviluppare depressione, in seguito all'esposizione ad eventi stressanti, è la metilazione del DNA (Penner-Goeke & Binder, 2019). A livello genetico, un esempio di polimorfismo di geni associati alla depressione è quello implicato nella regolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) (Humphreys et al., 2019). La possibilità di ereditare questi polimorfismi da individui con familiarità per la depressione e la metilazione di questi geni, che si può verificare a causa di fattori ambientali, può risultare predittiva dello sviluppo di depressione in questi individui (Humphreys et al., 2019). Infatti, l'amigdala ed il funzionamento del sistema neuroendocrino, in particolare l'asse HPA, che viene attivata dall'amigdala stessa, sono strutture cerebrali coinvolte nella vulnerabilità alla depressione. L'amigdala è un complesso nucleare regolato dalla corteccia prefrontale (PFC, *prefrontal cortex*), che tra le sue funzioni annovera la valutazione della rilevanza emozionale di uno stimolo. In generale, un'elevata attività dell'amigdala implica una maggiore percezione della minaccia e la presenza di *bias* attentivi verso stimoli spiacevoli, ciò si riscontra sia in persone con DDM che nei loro familiari. Pertanto, l'iperattivazione dell'amigdala in risposta a stimoli emozionali spiacevoli sembra rappresentare un fattore di rischio **neurobiologico** per l'insorgere

della depressione (Pillhatsch et al., 2014). Inoltre, la depressione risulta legata alla disregolazione dell'asse HPA, che può condurre alla produzione di livelli elevati di cortisolo in risposta ad eventi stressanti (Stetler & Miller, 2011). In condizioni normali, la produzione di cortisolo è necessaria per preparare l'organismo a reagire a situazioni stressanti, ma l'eccesso di cortisolo nell'organismo per tempi prolungati può avere effetti deleteri. Infatti, nei soggetti che hanno sofferto per diverso tempo di disturbi depressivi, un prolungato eccesso di cortisolo è stato associato ad una riduzione del volume del tessuto cerebrale nell'ippocampo (Videbech & Ravnkilde, 2004).

a)



b)

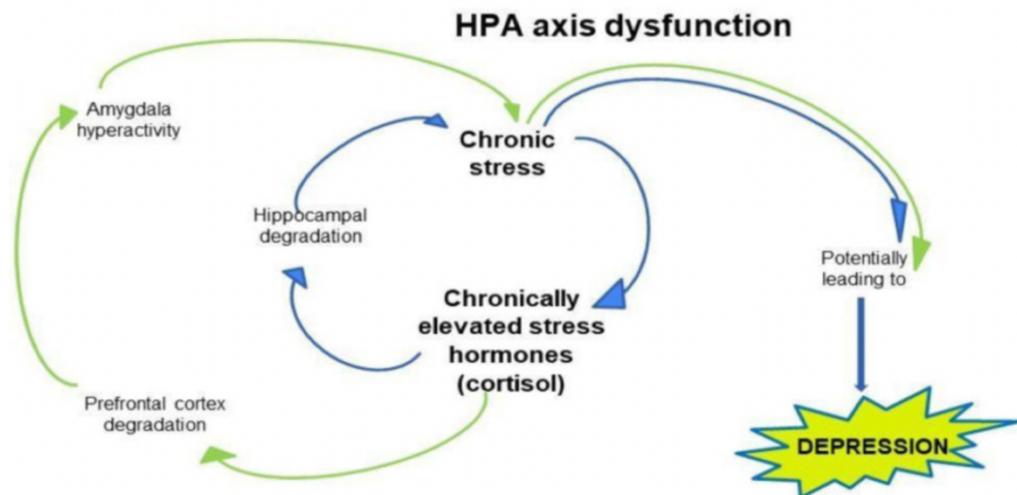


Figura 4. Grafici che rappresentano a) la regolazione dell'attività dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) considerando lo stress come fattore attivante dell'asse HPA, e b) la disfunzione dell'asse HPA ed è descritto il ruolo dell'amigdala e dell'ippocampo nei meccanismi neurobiologici sottostanti alla depressione (Mikulska et al., 2021).

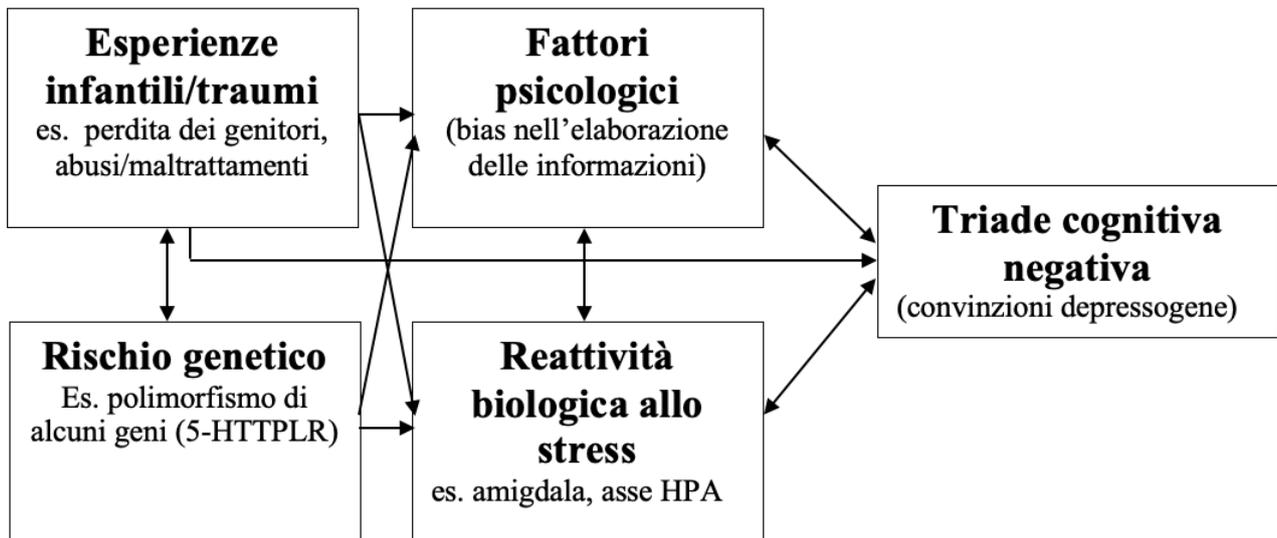


Figura 5: Schema che illustra i fattori di rischio che contribuiscono allo sviluppo del Disturbo Depressivo Maggiore (DDM). Riadattato da Beck, A. T., & Bredemeier, K. (2016).

Secondo una delle principali prospettive cognitiviste (Figura 5, Beck & Bredemeier, 2016), oltre ai fattori genetici e biologici, un aspetto critico nello sviluppo di vulnerabilità alla depressione è rappresentato anche dai fattori **cognitivi**; in particolare dalla formazione di convinzioni depressogene sul sé, sul mondo e sul futuro, che formano la cosiddetta “triade cognitiva” (Beck & Bredemeier, 2016). Secondo la teoria della “triade cognitiva” di Beck (Beck, 1967), la presenza di un’esperienza precoce negativa, maturata nel contesto di sviluppo bio-psico-sociale, nel corso del tempo può portare alla formazione di schemi cognitivi disfunzionali che si esplicano nella triade cognitiva negativa. Quest’ultima comprende convinzioni disfunzionali relative a tre ambiti: 1) il sé (per es. “sono privo di valore”); 2) il mondo (per es. “nessuno mi ama”); e 3) il futuro (per es. “le cose mi andranno sempre male”). Gli schemi cognitivi disfunzionali costituiscono un fattore di vulnerabilità che, interagendo con episodi critici nella vita del soggetto (per es. perdita del lavoro), possono contribuire a generare pensieri automatici negativi (PAN, come per es. “fallisco sempre”),

che favoriscono lo sviluppo dei sintomi depressivi. Nel mantenimento della triade cognitiva intervengono distorsioni (*bias*) cognitive, quali, ad esempio, il ragionamento dicotomico, l'astrazione selettiva e le distorsioni di tipo attentivo e mnestico (Beck, 1979).

Tra i fattori di rischio **psicologici** è compresa anche la presenza di strategie disfunzionali di regolazione emozionale, che si riscontrano spesso in individui che presentano disturbi depressivi (Beck, 2008). Un ulteriore fattore psicologico che può essere predittivo dell'insorgere di depressione è il nevroticismo (Kendler & Myers, 2010). Il nevroticismo è un tratto di personalità che consiste nella tendenza ad esperire frequenti ed intense emozioni negative e sembra anche spiegare parte della vulnerabilità genetica alla depressione (Fanous et al., 2004).

Tra i fattori di rischio giocano un ruolo chiave anche i fattori **ambientali** che circondano lo sviluppo dell'individuo. Tra questi vi sono le esperienze di tipo traumatico che possono avvenire durante l'infanzia, come abusi fisici o sessuali, la perdita precoce di un genitore e la presenza di una madre che soffre di depressione. Anche lo status socioeconomico è un fattore che influenza la vulnerabilità alla depressione; infatti, i disturbi depressivi sono tre volte più diffusi nelle classi economicamente più svantaggiate rispetto a quelle più abbienti (D. Kessler et al., 2005).

Un aspetto di vulnerabilità alla depressione rilevante è rappresentato dalla presenza di un genitore depresso. In particolare, la depressione nelle madri sembra essere associata ad una maggiore affettività negativa nei figli, ad una minore capacità di regolazione delle emozioni e ad un attaccamento più insicuro e disorganizzato (Goodman, 2020). Infatti, la **familiarità** costituisce uno dei maggiori fattori di rischio per lo sviluppo di depressione, ed è per questo che il paragrafo successivo sarà dedicato ad approfondire il ruolo della familiarità nella depressione.

1.4 Il ruolo della familiarità nella depressione

Come già accennato, il contributo della genetica nell'ereditarietà del DDM è stato stimato essere circa del 31-42% sulla base di studi svolti su gemelli monozigotici e dizigotici (Sullivan et al., 2000). In generale, individui che presentano parenti di primo grado con depressione hanno

maggior probabilità di sviluppare a loro volta disturbi depressivi (Lieb et al., 2002; Weissman et al., 2016). Pertanto, la familiarità è considerata uno dei principali fattori di vulnerabilità alla depressione. Infatti, gli individui con almeno un genitore affetto da depressione presentano un maggior rischio di sviluppare un disturbo depressivo, caratterizzato da una maggior severità e persistenza e da un numero più alto di ricadute e di richieste di cura rispetto a individui con genitori non affetti da depressione (Lieb et al., 2002). Secondo una rassegna di studi svolti sui figli di genitori con depressione, risulta che i figli, all'età di 20 anni, avevano il 40% di probabilità di avere un episodio depressivo maggior (Beardseele et al., 1998; Hammen et al., 2008). In aggiunta, la depressione nei genitori può essere associata allo sviluppo di ulteriori psicopatologie, come i disturbi d'ansia o i disturbi da uso di sostanze (Lieb et al., 2002). Come già emerso nel paragrafo precedente, i fattori di vulnerabilità genetici e ambientali sono fortemente associati ai meccanismi della trasmissione intergenerazionale della depressione. Una discreta importanza come fattore di vulnerabilità è opportuno attribuirle anche all'ambiente familiare in un cui cresce il bambino, infatti la presenza di una madre con depressione durante lo sviluppo perinatale e postnatale può avere effetti negativi sulla crescita del bambino, che presenta un rischio più elevato di sviluppare problemi nella regolazione delle emozioni e difficoltà comportamentali e sociali (Hammen, 2018; Stein et al., 2014). Questo rischio perdura anche nell'adolescenza, durante la quale è presente una maggior probabilità di sviluppare un disturbo depressivo (Goodman et al., 2011). Inoltre, la presenza di depressione nella madre è associata alla formazione di un attaccamento insicuro nel bambino, che spesso si ripercuote negativamente anche sul suo sviluppo cognitivo (Stein et al., 2014). Sono stati anche riscontrati alti livelli di cortisolo in figli di madri affette da depressione (Halligan et al., 2004). Inoltre, a livello neurale, in figlie (non affette da depressione) di madri con depressione, sono state riscontrate anomalie nell'attivazione del sistema motivazionale di approccio (Gotlib et al., 2010).

CAPITOLO 2: Disposizione affettiva e rischio di depressione: il ruolo dell'asimmetria dell'attività alfa

2.1 Ipoattivazione del sistema motivazionale di approccio e depressione

Secondo il modello dimensionale di Lang e Bradley, le emozioni si possono collocare in uno spazio affettivo rappresentato da due dimensioni continue principali: la valenza e l'*arousal*. La valenza emotiva rappresenta la piacevolezza o spiacevolezza di uno stimolo. L'*arousal* consiste nell'attivazione dell'individuo di fronte allo stimolo emozionale e si estende in *continuum* da uno stato di calma (minore attivazione) ad uno stato di agitazione (maggiore attivazione) (Lang & Bradley, 2007). L'insieme di queste due dimensioni delinea il tipo di emozione provata dal soggetto.

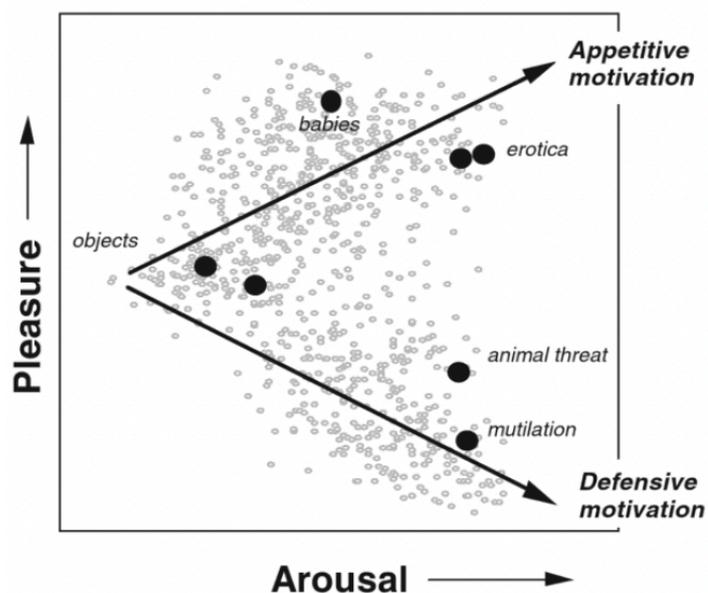


Figura 6. Grafico che riporta lo spazio affettivo bidimensionale, nel quale è collocata ogni immagine dell'International Affective Picture System (IAPS) sulla base della sua valutazione di valenza e di arousal. L'International Affective Picture System consiste in un database di immagini a contenuto emozionale che includono diversi livelli di piacevolezza, arousal e dominanza. Come si osserva nel grafico, le immagini di bambini piccoli ("babies"), ad esempio, sono considerate piacevoli e con un arousal intermedio. L'immagine di un animale pericoloso ("animal threat"), invece, è ritenuta spiacevole e determina un'elevata attivazione. Dal grafico si può anche osservare che all'aumentare della piacevolezza e dell'arousal segue una maggiore motivazione all'approccio.

Al contrario, all'aumentare della spiacevolezza e dell'arousal corrisponde una maggiore motivazione all'evitamento (Lang & Bradley, 2007).

La reazione del soggetto a stimoli emotigeni si riflette nell'attivazione di due sistemi motivazionali presenti nell'essere umano: 1) il sistema appetitivo o di approccio, che si attiva in risposta a stimoli piacevoli, quindi in contesti che promuovono la sopravvivenza, e favorisce un comportamento di approccio, e 2) il sistema difensivo o aversivo, che si attiva in risposta a stimoli spiacevoli, ovvero in contesti di minaccia alla sopravvivenza, e favorisce comportamenti di evitamento (Lang & Bradley, 2013; Davidson, 1992). L'equilibrio tra questi due sistemi viene definito come la disposizione affettiva dell'individuo (Davidson, 1992). La presenza di questi due sistemi permette all'essere umano di sopravvivere adottando comportamenti di *coping* che ne salvaguardano la sopravvivenza (Lang & Bradley, 2013). La disregolazione di questa disposizione affettiva risulta essere una caratteristica fondamentale dei sintomi depressivi (Fowles, 1988). Inizialmente si riteneva che negli individui con depressione si verificasse un'elaborazione degli stimoli congruenti con l'umore, quindi che fosse presente una facilitazione nell'elaborazione degli stimoli con valenza spiacevole. Tale ipotesi, detta dell'iperreattività agli stimoli spiacevoli, sosteneva che persone affette da depressione avessero una reattività emozionale potenziata per stimoli emozionali spiacevoli e trovava riscontro principalmente nella pratica clinica (Rottenberg et al., 2005). Successivamente si è diffusa un'altra ipotesi che, contrariamente alla precedente, sosteneva che i sintomi depressivi fossero la conseguenza di una ridotta risposta emozionale a stimoli con valenza positiva e gratificanti (ipotesi dell'iporeattività agli stimoli piacevoli), probabilmente dovuta ad una disregolazione del sistema motivazionale correlato all'approccio nel cervello. L'ipotesi dell'iporeattività agli stimoli piacevoli è stata recentemente ampliata dal modello dell'insensibilità al contesto emotivo (*Emotional Context Insensitivity*, ECI) che ritiene la depressione sia caratterizzata da un'attenuazione della reattività a tutti gli stimoli emozionali, indipendentemente dalla loro valenza (piacevole o spiacevole) (Rottenberg et al., 2005). In particolare, il modello ECI sostiene che la ridotta reattività dei soggetti con depressione in risposta a

stimoli piacevoli e spiacevoli sia dovuta all'ipoattivazione dei sistemi motivazionali, rispettivamente di approccio e di evitamento.

In generale, l'ipoattivazione del sistema motivazionale di approccio sembra rappresentare un importante fattore di rischio per lo sviluppo della depressione e successivamente per la gravità dei sintomi depressivi (Bress et al., 2013). Come già accennato, anche negli individui con familiarità per la depressione è stata riscontrata un'ipoattivazione del sistema di approccio (Gotlib et al., 2010). Nella depressione la ridotta attivazione del sistema di approccio sembrerebbe essere associata a sintomi quali la perdita di interesse, l'anedonia e l'apatia (Henriques & Davidson, 2000; Admon & Pizzagalli, 2015). Invece, l'attivazione del sistema motivazionale difensivo risulterebbe associata a sintomi quali la tristezza e il distress (Bradley et al., 2001).

Inoltre, diversi studi hanno riscontrato che i partecipanti con depressione presentano una minore sensibilità alla ricompensa (Bress et al., 2013; Henriques & Davidson, 2000; Forbes et al., 2007). Rispetto a giovani adulti sani, individui con depressione che svolgono un compito di *decision-making* che prevede la possibilità di ottenere a diverse probabilità ricompense di varia grandezza, hanno evidenziato una minore capacità di scegliere opzioni che hanno una ricompensa più alta rispetto a quelle con una ricompensa più bassa, quando la probabilità di ricevere la ricompensa è elevata (Forbes et al., 2007). I soggetti con depressione metterebbero in atto strategie rigide e generalizzate per rispondere alla ricompensa, indipendentemente dal cambiamento delle contingenze (Forbes et al., 2007). Infatti, in soggetti con DDM è possibile riscontrare un ridotto funzionamento di alcune delle aree del sistema dopaminergico mesocorticolimbico implicate nell'elaborazione della ricompensa, in particolare dell'attività del nucleo caudato bilateralmente e dello striato ventrale, in risposta al raggiungimento della ricompensa (Pizzagalli et al., 2009). La ridotta risposta dei circuiti neurali coinvolti nella ricompensa risulta associata al livello di severità del sintomo di anedonia (Liu et al., 2014).

2.2 Asimmetria dell'attività alfa: un potenziale correlato dell'ipoattivazione del sistema motivazionale di approccio nella depressione

È possibile utilizzare procedure psicofisiologiche non invasive (come l'elettroencefalogramma, EEG) per fare inferenze sui *pattern* di attivazione corticale, in risposta a stimoli emozionali piacevoli e spiacevoli (Davidson, 1992). Numerosi studi psicofisiologici hanno indagato i possibili correlati dell'ipoattivazione del sistema motivazionale di approccio utilizzando l'EEG (de Aguiar Neto & Rosa, 2019). In generale, è stata rilevata una specializzazione emisferica della corteccia prefrontale in relazione alle emozioni e all'affettività. Infatti, in risposta a stimoli piacevoli e nel caso di comportamenti orientati alla ricompensa e di affettività positiva si verifica una maggiore attivazione delle aree prefrontali sinistre (rispetto a quelle destre), mentre in risposta a stimoli spiacevoli e in caso di comportamenti di evitamento o di affettività negativa è stata riscontrata una maggiore attivazione delle aree prefrontali destre, rispetto alle aree di sinistra (Davidson, 1998). Nella depressione subclinica e clinica la riduzione della motivazione all'approccio è stata associata a un'ipoattivazione del lobo frontale sinistro rispetto a quello destro. Lo squilibrio dell'attività corticale tra le aree frontali dei due emisferi è tipicamente misurato con l'asimmetria nella banda alfa (8-13 Hz), frequenza che riflette la presenza di una ridotta attività corticale (de Aguiar Neto & Rosa, 2019). Pertanto, l'asimmetria dell'attività alfa potrebbe rappresentare un potenziale correlato dell'ipoattivazione del sistema motivazionale di approccio. L'attività delle onde alfa può essere considerata come un indice inversamente correlato all'elaborazione corticale sottostante, poiché la diminuzione dell'attività alfa viene osservata quando i sistemi corticali sono coinvolti nell'elaborazione attiva (Coan & Allen, 2004). Per questo motivo, l'attività differenziale tra i lobi prefrontali destro e sinistro è comunemente considerata una misura della disposizione affettiva (Coan & Allen, 2004). L'asimmetria alfa, quindi, costituisce l'attività differenziale della banda alfa tra i due emisferi e, nello specifico, risulta correlata al sistema motivazionale appetitivo e aversivo, potendo rappresentare un fattore di vulnerabilità per lo

sviluppo della depressione (Coan & Allen, 2004). Di conseguenza, la presenza di una minore attività alfa a destra, rispetto ai siti frontali di sinistra (quindi di una maggiore attività nelle regioni frontali a destra) è stata associata a comportamenti di evitamento e di inibizione e all'esperienza di affettività negativa (Sutton & Davidson, 1997). La presenza di una minore attività alfa a sinistra rispetto ai siti frontali di destra (quindi di una maggiore attività frontale a sinistra) risulta invece correlata al sistema motivazionale di approccio (Sutton & Davidson, 1997), all'affettività positiva (Tomarken et al., 1992) e a una maggiore capacità di regolazione emozionale (Jackson et al., 2003). Secondo diversi studi, infatti, l'attività della banda alfa, in particolare nell'emisfero sinistro, rappresenterebbe un *biomarker* per distinguere soggetti sani da soggetti con depressione (Hosseini et al., 2013). Per *biomarker* si intende “una caratteristica oggettiva misurata e valutata come indicatore di processi biologici tipici, di processi patogenici o di risposta farmacologica a un intervento terapeutico” (Group et al., 2001).

Come già accennato, la corteccia prefrontale sinistra sembra avere un ruolo predominante nel funzionamento del sistema di approccio, nell'adozione di comportamenti orientati all'obiettivo e nell'affettività positiva. La corteccia prefrontale destra, invece, modula la risposta di evitamento nei confronti di possibili minacce, i comportamenti di difesa e l'affettività negativa. Tuttavia, l'asimmetria dell'attività alfa non si verifica esclusivamente nelle aree frontali, diversi studi successivi hanno riscontrato la presenza di asimmetria delle onde alfa anche nelle aree centro-parietali (Messerotti Benvenuti et al., 2019) e che l'elaborazione di stimoli emozionali comporta l'attivazione delle aree parietali e occipitali (Meng et al., 2016). Un recente studio ha indagato i deficit motivazionali nella depressione, attraverso l'analisi tempo-frequenza della potenza alfa, durante la visione passiva di immagini emotigene, ed ha rilevato una minore desincronizzazione delle oscillazioni alfa in soggetti con disforia¹ vs. senza, in risposta a stimoli piacevoli, nei siti frontali, fronto-centrali e centro-parietali. In aggiunta, la differenza nella risposta a stimoli piacevoli tra individui con e senza disforia mostrava una lateralizzazione a destra. Pertanto, questo studio

¹ Condizione caratterizzata da sintomi depressivi, che però non soddisfa i criteri per una diagnosi di disturbo depressivo maggiore per frequenza, durata e/o gravità dei sintomi.

suggerisce la possibilità che la ridotta attività corticale, in un circuito che comprende le regioni frontali bilateralmente e quelle parietali lateralizzate a destra, possa risultare un indice dell'alterazione nel funzionamento del sistema motivazionale appetitivo presente nella depressione (Messerotti Benvenuti et al., 2019).

Infine, diversi studi hanno riscontrato che la desincronizzazione delle onde alfa è associata all'elaborazione di uno stimolo emozionale. Infatti, durante la visione di stimoli emotigeni, all'aumentare dell'*arousal* dello stimolo, aumenta la desincronizzazione delle onde alfa, quindi diminuisce la potenza alfa. Pertanto, l'attività alfa potrebbe riflettere l'attivazione corticale associata al significato emozionale dello stimolo (De Cesarei & Codispoti, 2011; Cui et al., 2013; Meng et al., 2016; Schubring & Schupp, 2019). L'asimmetria dell'attività alfa è stata proposta come un *biomarker* prognostico (van der Vinne et al., 2017), mentre altri studi ritengono che possa essere un accurato *biomarker* diagnostico della depressione (per es. Hosseinifard et al., 2013). L'asimmetria delle oscillazioni alfa rappresenterebbe anche un possibile *biomarker* del rischio intergenerazionale di depressione nella disforia, ed è in questo orizzonte che si colloca l'importanza di un'indagine più approfondita della relazione tra asimmetria delle oscillazioni alfa e familiarità per la depressione.

CAPITOLO 3: La ricerca

Essendo la familiarità uno dei principali fattori di vulnerabilità per la depressione (Lieb et al., 2002; Weissman et al., 2016), può risultare significativo indagare i meccanismi sottostanti, al fine di comprendere e prevenire l'insorgenza della depressione nei soggetti a rischio. Nei soggetti con depressione sia clinica che subclinica è stata riscontrata un'ipoattivazione del sistema motivazionale di approccio, associata al correlato psicofisiologico di un *pattern* caratteristico di attivazione cerebrale, come l'asimmetria delle onde alfa che si osserva in risposta a stimoli emozionali. Dal momento che l'asimmetria dell'attività alfa costituisce un possibile discrimine tra soggetti sani e individui con depressione clinica e subclinica, ne consegue l'importanza di approfondire la ricerca sull'attività alfa in relazione alla familiarità per la depressione. Pertanto, questa ricerca si propone di indagare il ruolo dell'asimmetria delle onde alfa come un possibile *biomarker* per l'insorgere di depressione nei soggetti con familiarità.

3.1 Obiettivo dello studio

Questa ricerca è stata condotta all'interno di un progetto di ricerca più ampio, dal titolo "Asimmetrie e connettività nelle oscillazioni alfa: verso potenziali *biomarker* del rischio intergenerazionale di depressione". L'obiettivo del presente studio è stato quello di valutare se l'asimmetria delle oscillazioni alfa possa essere considerata un *marker* psicobiologico di vulnerabilità alla depressione. Per questo motivo, l'asimmetria delle onde alfa è stata studiata in risposta a stimoli emozionali con valenza piacevole, neutra e spiacevole in individui con o senza familiarità per la depressione.

3.2 Ipotesi di ricerca

Alla luce delle seguenti premesse: 1) l'attività alfa frontale ha un significato funzionale nei sistemi motivazionali appetitivo e aversivo, infatti la minore attività alfa a destra vs sinistra (ossia la maggiore attivazione delle aree prefrontali destre) è stata associata al sistema motivazionale

difensivo, mentre la presenza di una minore attività alfa a sinistra vs destra (ovvero la maggiore attivazione delle aree frontali sinistre), risulta invece correlata al sistema motivazionale di approccio (Sutton & Davidson, 1997); e 2) gli individui con depressione clinica e subclinica sono caratterizzati tipicamente da un'ipoattivazione prefrontale sinistra, rispetto alla destra (Davidson, 1998; Davidson, 2004); ci si attende che il gruppo con familiarità per la depressione mostri una ridotta desincronizzazione della potenza alfa evento-relata in risposta a stimoli piacevoli vs. spiacevoli, rispetto al gruppo di controllo, che risulterebbe essere un correlato della ridotta motivazione all'approccio; e che sia presente una desincronizzazione della potenza alfa evento-relata comparabile tra stimoli piacevoli e neutri. In questo caso, l'ipoattivazione del sistema motivazionale appetitivo potrebbe rappresentare un importante *biomarker* di vulnerabilità per la depressione. Dato che il modello dell'iperreattività agli stimoli spiacevoli e il modello ECI fanno due previsioni opposte rispetto alla reattività emozionale legata alla depressione in risposta a stimoli spiacevoli, non è stata formulata un'ipotesi a priori sulla direzione dei cambiamenti nella potenza alfa evento-relata in risposta a immagini spiacevoli.

3.3 Metodi

3.3.1 Partecipanti

In totale hanno preso parte al progetto di ricerca 67 studenti dell'Università di Padova, reclutati su base volontaria. Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative tra i soggetti, in termini di sesso, età, scolarità e BDI-II. Le caratteristiche generali dei partecipanti sono riportate nella tabella 1. Come riportato sopra, lo studio è stato condotto all'interno di un progetto più ampio; pertanto, i dati clinici (incluso l'EEG) di alcuni partecipanti (41 soggetti) sono stati descritti anche in due precedenti pubblicazioni (Moretta et al., 2021; Dell'Acqua et al., 2022). Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico locale dell'Università di Padova (prot. n. 3712).

I criteri di inclusione per lo studio sono stati: assenza di sindrome depressiva attuale valutata con il modulo A dell'Intervista Clinica Strutturata per i Disturbi del DSM-5 (SCID 5-CV) e con il questionario Beck Depression Inventory-II (BDI-II), il quale punteggio doveva essere inferiore a 12; assenza di familiarità per psicosi/disturbo bipolare; assenza di patologie neurologiche e psichiatriche; e assenza di terapia psicofarmacologica. I partecipanti reclutati sono stati assegnati a due gruppi: 1) il gruppo sperimentale: soggetti con almeno un familiare di primo grado con un disturbo depressivo maggiore (n=35); e 2) il gruppo di controllo: individui senza familiarità per la depressione (n=32).

Tabella 1: Statistica t-test applicata ai soggetti di controllo e con familiarità.

GRUPPO	Soggetti di controllo (n=32)	Soggetti con familiarità (n=35)	P-value
Sesso (femmine/maschi)	23/9	25/10	
Età	20,90 (± 3,09)	21,91 (± 3,21)	0,19
Istruzione	15,12 (± 1,38)	16,05 (± 2,61)	0,07
BDI-II	5,03 (± 3,20)	5,37 (± 3,43)	0,67

3.3.2 Strumenti psicologici

La presenza di familiarità per la depressione è stata valutata con il Family History Screen. Il Family History Screen è uno strumento che consente di indagare la presenza attuale o pregressa di disturbi psichiatrici nei parenti di primo grado del soggetto al quale viene somministrato. Risulta valido come questionario soprattutto per valutare la presenza di casi di depressione maggiore,

disturbi d'ansia, dipendenza da sostanze (alcol e tossicodipendenza) e tentativi di suicidio in famiglia. Ai fini dello studio, il questionario è stato utilizzato nella fase di reclutamento ed è stato adattato inizialmente come strumento *self-report* online per selezionare i partecipanti idonei allo studio, successivamente veniva somministrato in presenza. L’FHS è composto da 17 item che sondano la presenza di un sintomo psicopatologico e successivamente indagano per specificare quale/i individuo/i manifesta il sintomo (genitori, fratelli, sorelle o figli/e). La presenza di casi di disturbi depressivi in famiglia veniva indagata nello specifico con la risposta affermativa a 2 item: a) l’item 8 (“*Qualcuno dei famigliari riportati nella lista si è mai sentito triste o depresso per la maggior parte della giornata per almeno due settimane?*”); o b) l’item 9 (“*Qualcuno dei famigliari riportati nella lista ha mai avuto periodi in cui si è sentito stanco, con meno energie e meno interessato alle attività abituali?*”). Ad ogni domanda seguiva la richiesta se questi sintomi fossero presenti per almeno due settimane; infatti, per individuare la familiarità per la depressione l’intervistato doveva riportare la presenza di un familiare di primo grado (genitori o fratelli/sorelle) con sintomatologia depressiva attuale o pregressa con una durata di almeno due settimane (Weissman et al., 2000).

Il modulo A dell’intervista clinica strutturata SCID 5-CV (First et al., 2016; versione italiana di First, Williams, Karg, & Spitzer, 2017) e il Beck Depression Inventory (BDI-II; Beck et al., 2006; Ghisi et al., 2006) sono stati utilizzati per valutare la presenza di sintomi depressivi attuali e pregressi nel partecipante.

La SCID 5-CV è un’intervista clinica strutturata basata sui criteri diagnostici del DSM-5, composta da 10 moduli. In questo studio è stato sottoposto ai partecipanti il modulo A, che indaga la presenza di disturbi dell’umore episodici (disturbo depressivo maggiore, episodio maniacale e/o ipomaniacale) e di un disturbo depressivo persistente. La SCID 5-CV è stata somministrata da una psicologa esperta nella somministrazione dello strumento.

Il BDI-II è un questionario affidabile e valido, che indaga come la persona si è sentita nelle ultime due settimane in termini di sintomatologia depressiva nell’area cognitiva e nell’area

somatica-affettiva. È composto da 21 item valutati attraverso una scala Likert da 0 a 3 ed il punteggio complessivo può variare da 0 ad un massimo di 63 punti.

Inoltre, alla fine della sessione sperimentale, sono stati somministrati il Beck Anxiety Inventory (BAI; Beck & Steer, 1993), l'Emotion Regulation Questionnaire (ERQ; Gross & John, 2003; versione italiana di Balzarotti et al., 2010), la Ruminative Response Scale (RRS; Nolen-Hoeksema & Morrow, 1991; Palmieri et al., 2007) e la Positivity scale (P-scale; Caprara et al., 2012). Tuttavia, questi questionari non verranno ulteriormente approfonditi poiché non sono stati presi in considerazione in questo studio.

3.3.3 Procedura sperimentale

Il reclutamento dei partecipanti è avvenuto via web attraverso diversi canali telematici (per es., social network, mailing list) e attraverso il passaparola. Nel messaggio di reclutamento era già presente un link per la piattaforma Google Drive, attraverso la quale era possibile accedere ad alcuni questionari. Nello specifico, i partecipanti hanno compilato un primo questionario che indagava variabili demografiche quali l'età, il genere e gli anni di scolarità. Successivamente, era richiesta la compilazione della scheda anamnestica e del BDI-II, necessario per verificare la storia pregressa o attuale di sintomatologia depressiva nelle due settimane precedenti. Infine, la presenza di disturbi psichiatrici nei parenti di primo grado è stata indagata attraverso una versione online del Family History Screen (Weissman et al., 2000) che è stato risomministrato anche successivamente, in laboratorio. Sulla base delle informazioni ottenute dal primo screening, venivano selezionati i partecipanti idonei al reclutamento.

È stato richiesto ai partecipanti di evitare il consumo di alcol nella giornata precedente alla sessione sperimentale e di non assumere caffeina e nicotina il giorno stesso dell'appuntamento. All'arrivo in laboratorio, dopo aver letto e firmato il primo consenso informato, ai partecipanti sono stati somministrati il modulo A della SCID-5-CV, il FHS e la scheda anamnestica. Quindi, i partecipanti sono stati fatti accomodare su una sedia confortevole, in una stanza insonorizzata e

scarsamente illuminata. In questa fase, sono stati applicati gli elettrodi per misurare l'elettroencefalogramma (EEG), l'elettrocardiogramma (ECG) e l'elettroculogramma (EOG). Dopo l'applicazione degli elettrodi e un periodo di registrazione a riposo della durata di tre minuti (*resting state*), è stato chiesto ai partecipanti di guardare attentamente lo schermo per tutta la durata del compito e di evitare movimenti bruschi. Quindi, ogni partecipante ha eseguito un compito di visione passiva. Il compito di visione passiva consisteva nella presentazione di 72 immagini a contenuto emozionale tratte dall'International Affective Picture System (IAPS, Lang et al., 2008), suddivise in 24 immagini piacevoli (per es. scene erotiche), 24 immagini neutre (per es. oggetti domestici) e 24 immagini spiacevoli (per es. animali aggressivi). Le immagini sono state presentate per una durata di 6000 millisecondi (ms) ciascuna, in una sequenza semi-randomizzata (cioè, non veniva presentato due volte consecutive uno stimolo con la stessa valenza). L'intervallo inter-trial variava tra 6000 e 8000 ms.

Al termine del compito di visione passiva, è stato chiesto ai partecipanti di guardare nuovamente le 36 immagini (12 per ciascuna categoria emozionale), e di indicare il loro stato sulla base di due dimensioni: 1) valenza emotiva (piacevole/spiacevole); e 2) livello di attivazione o arousal (attivato/calmo); attraverso l'uso di una versione computerizzata delle scale a 9 punti del Self-Assessment Manikin (SAM; Bradley & Lang, 1994).

Dopo la somministrazione del SAM, i partecipanti hanno compilato una batteria di questionari volti ad indagare principalmente aspetti affettivi e di regolazione emozionale che possono avere una relazione con la vulnerabilità alla depressione.

L'intera procedura è durata circa 90 minuti. I partecipanti sono stati retribuiti con 13 € per la loro partecipazione. Al termine dello studio, i partecipanti hanno letto, compreso e firmato il secondo consenso informato, che aveva la finalità di comunicare loro l'appartenenza al gruppo sperimentale o al gruppo di controllo.

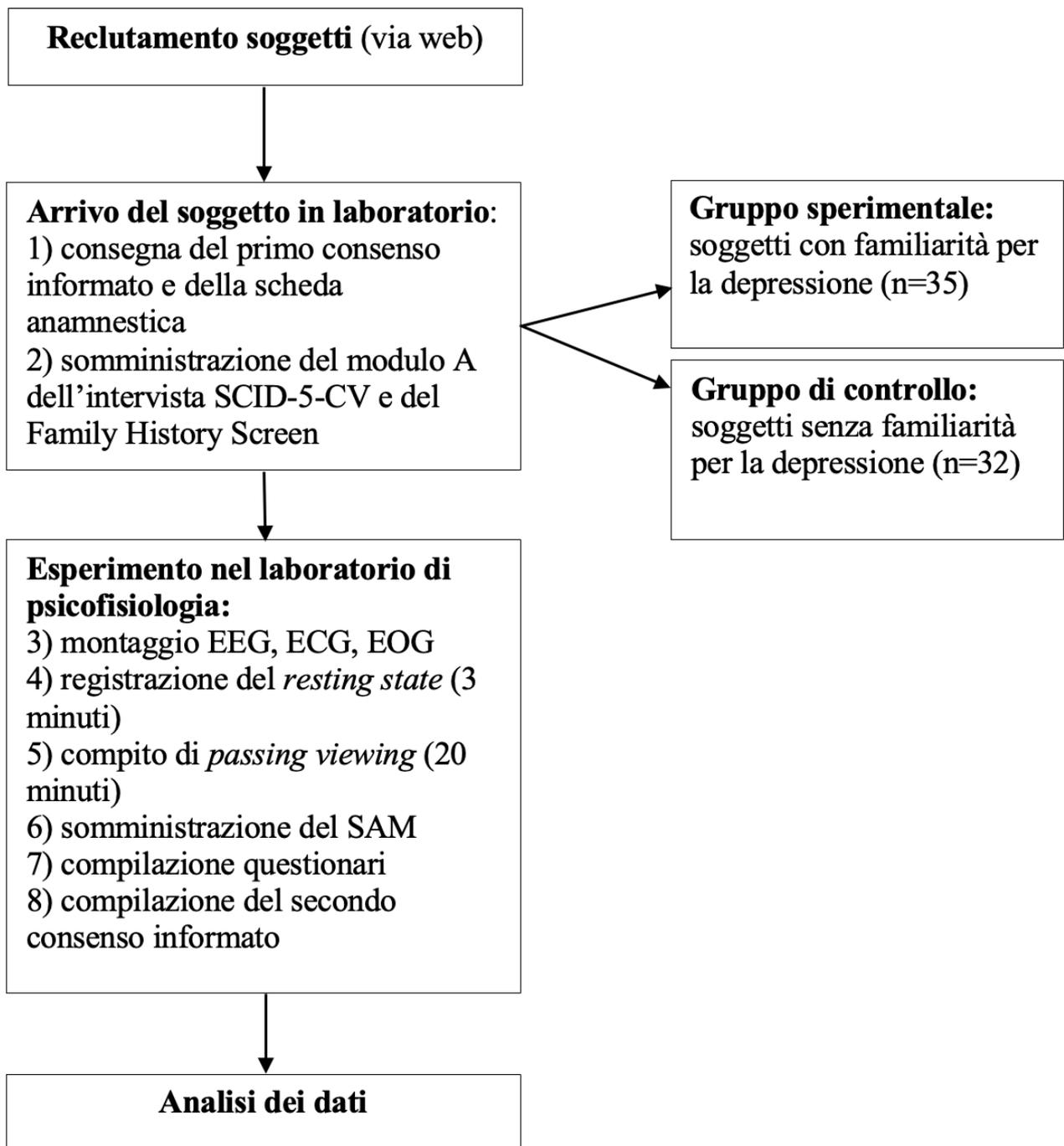


Figura 7. Schema della procedura sperimentale

3.3.4 Misure psicofisiologiche

L'attività EEG è stata registrata attraverso 32 elettrodi di superficie collocati sullo scalpo per mezzo di una cuffia elastica che è stata disinfettata dopo ogni utilizzo. Sono stati usati quattro sensori per registrare i movimenti verticali ed orizzontali dell'EOG, utilizzando un montaggio bipolare, sono stati collocati rispettivamente sopra e sotto all'occhio destro e sinistro. La registrazione dell'EOG è stata necessaria al fine di monitorare ed eventualmente correggere, nella fase di analisi dei dati, possibili artefatti oculari.

La frequenza cardiaca è stata registrata attraverso tre sensori usa-e-getta collocati sul torace dopo la preparazione delle zone cutanee di interesse, che sono state pulite con alcool e con una speciale pasta dermoabrasiva. In particolare, i sensori per l'ECG sono stati collocati sotto le clavicole e in corrispondenza del quinto spazio intercostale sinistro. In questo studio non sono stati presi in esame i dati derivanti dall'ECG.

L'impedenza è stata mantenuta al di sotto di 10 k Ω . I segnali sono stati amplificati attraverso l'amplificatore eego (ANT Neuro, Enschede, Paesi Bassi), con un filtro passa-banda (0,3–40 Hz), e campionati a 1000 Hz.

3.3.5 Riduzione del segnale EEG

La riduzione del segnale ha previsto diversi passaggi. In primo luogo, i dati EEG sono stati sottocampionati a 500 Hz. Inoltre, dopo la registrazione, i dati sono stati riferiti ai mastoidi attraverso EEGLAB toolbox (Delorme & Makeig, 2004). Ulteriori elaborazioni sono state eseguite con il programma Brainstorm (Tadel et al., 2011). L'EEG è stato filtrato offline con un filtro passa-banda di 0,3-30 Hz e corretto manualmente per gli artefatti oculari tramite l'analisi delle componenti indipendenti (*Independent Component Analysis*, ICA). L'EEG è stato quindi segmentato in epoche da 6 secondi ciascuna (3000 ms prima e dopo lo stimolo). Ogni epoca è stata corretta rispetto alla *baseline*. Quindi, le epoche EEG sono state ispezionate visivamente per i movimenti oculari e altri artefatti ed è stata esclusa ogni porzione di dati contenente artefatti residui

superiori a $\pm 70 \mu\text{V}$ (picco-picco). Il rifiuto dell'artefatto ha portato a un'accettazione media $\pm \text{DS}$ di $21,9 \pm 2,2$ stimoli piacevoli, $21,4 \pm 2,4$ stimoli neutri e $21,7 \pm 2,8$ stimoli spiacevoli nel gruppo con familiarità per la depressione e $21,4 \pm 2,4$ stimoli piacevoli, $22,0 \pm 2,5$ stimoli neutri, e $21,8 \pm 2,4$ stimoli spiacevoli nel gruppo di controllo. Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative tra gruppi/condizioni emozionali rispetto al livello medio di accettazione (tutti i $ps > .20$).

3.3.6 Analisi tempo-frequenza

L'analisi tempo-frequenza è stata condotta attraverso l'utilizzo di wavelet Morlet per ogni bin di 1 Hz tra 1 e 20 Hz, utilizzando una wavelet madre a 1 Hz con risoluzione temporale di 2 s. È stata quindi calcolata la media delle decomposizioni tempo-frequenza per ciascun soggetto e condizione emozionale e la perturbazione spettrale correlata all'evento (ERSP) è stata calcolata come la variazione di potenza espressa in decibel (dB) rispetto alla *baseline* (da -900 a -400 ms) in ogni bin di frequenza, in ogni punto temporale. Quindi, è stato computato il valore medio per ciascuna condizione emozionale e per ciascun partecipante con e senza familiarità per la depressione.

3.3.7 Analisi statistica

L'obiettivo principale dell'analisi statistica è stato quello di indagare le differenze all'interno dei gruppi nei cambiamenti della potenza alfa correlati agli eventi tra le categorie emozionali (piacevole, neutra, spiacevole) e le differenze tra i gruppi (con familiarità, senza familiarità) all'interno di ciascuna categoria emozionale.

È stata condotta un'analisi basata sui cluster per controllare il tasso di errore di tipo I derivante dalla presenza di confronti multipli tra elettrodi e punti temporali (Maris & Oostenveld, 2007). Nello specifico, per testare le differenze all'interno del gruppo nei cambiamenti della potenza alfa correlati agli eventi tra le categorie emozionali (piacevole, neutra, spiacevole) è stato impiegato

un modello ANOVA a misure ripetute basato sull'analisi dei cluster. Le differenze tra i gruppi (con familiarità, senza familiarità) all'interno di ciascuna categoria sono state indagate tramite un t-test a due code basato sull'analisi dei cluster. I test statistici basati su cluster sono stati eseguiti sui punti temporali alfa (8–13 Hz) relativi all'intervallo di tempo da -100 a 1400 ms.

3.3.8 Analisi delle valutazioni *self-report*

Tramite il questionario Self-Assessment Manikin (SAM; Bradley & Lang, 1994) sono state indagate la valenza e l'*arousal*. I risultati ottenuti dalla somministrazione del SAM sono stati analizzati utilizzando modelli lineari misti con intercetta individuale causale (*linear mixed effect models*, LMMs) (Bates et al., 2014). La valenza e l'*arousal* rappresentavano le variabili dipendenti, mentre la categoria emozionale delle immagini (piacevoli, spiacevoli o neutre) e il gruppo (con o senza familiarità per la depressione) sono state considerate come variabili indipendenti.

3.4 Risultati

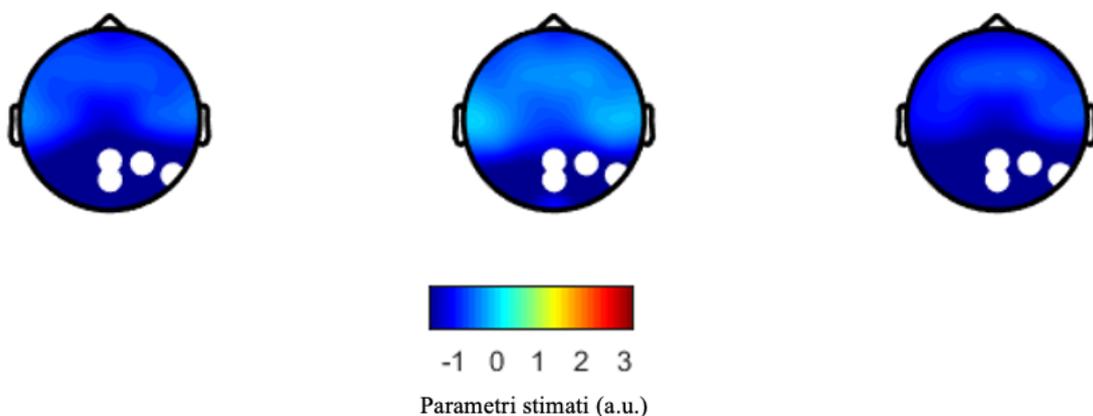
Risultati del SAM

Per quanto concerne l'analisi della valenza e dell'*arousal*, è stato osservato un effetto principale della categoria emozionale (piacevole, neutra, spiacevole), ovvero sono state riscontrate delle differenze statisticamente significative tra le diverse categorie emozionali nelle valutazioni sia della valenza ($p\text{-value} < 0.001$) sia dell'*arousal* ($p\text{-value} < 0.001$). Le immagini spiacevoli sono state valutate come significativamente più spiacevoli ed attivanti rispetto a quelle piacevoli e neutre. Le immagini piacevoli, invece, sono state valutate significativamente più piacevoli ed attivanti rispetto a quelle neutre. Non sono state trovate differenze statisticamente significative tra i gruppi (controllo e con familiarità) e non è stato riscontrato nessun effetto di interazione tra Gruppo e Categoria emozionale ($p\text{-value} > 0.05$).

Risultati delle analisi statistiche

L'analisi basata su cluster evento-relati ha mostrato un cluster di attività alfa centro-parietale statisticamente significativo (elettrodi = PZ P4 P8 POZ) nel gruppo di controllo (cluster $F=2680.50$, $p_{\text{corr}} = .035$, finestra temporale = 0.628 – 0.718 s) e un cluster di attività alfa statisticamente significativo con localizzazione centro-parietale (elettrodi = CP5 P7 P3) nel gruppo con familiarità per la depressione (cluster $F = 2059.52$, $p_{\text{corr}} = .048$, finestra temporale = 0.994 – 1.089 s), come mostrato nelle figure 8 e 9. Nello specifico, nel gruppo di controllo è stata rilevata una maggiore desincronizzazione alfa nelle aree centro-parietali destre in risposta a immagini sia piacevoli (cluster $F= -3.22$, $p_{\text{bonf}}=0.009$) che spiacevoli (cluster $F=-4.33$, $p_{\text{bonf}}=0.000$) rispetto a immagini neutre (figura 8). Differentemente, negli individui con familiarità è stata riscontrata una maggiore desincronizzazione delle onde alfa solo in risposta a stimoli spiacevoli vs. neutri (cluster $F=-3.65$, $p_{\text{bonf}}=0.003$) e nelle aree centro-parietali sinistre (figura 9). Inoltre, nei partecipanti con familiarità per la depressione si è verificata una ridotta desincronizzazione della potenza alfa evento-relata in risposta alle immagini piacevoli vs. spiacevoli (cluster $F = 2.70$, $p_{\text{bonf}} = 0.034$). Infine, l'elaborazione degli stimoli emotigeni (piacevoli e spiacevoli) vs. neutri avviene tardivamente nei soggetti con familiarità per la depressione, rispetto ai soggetti senza familiarità.

a)



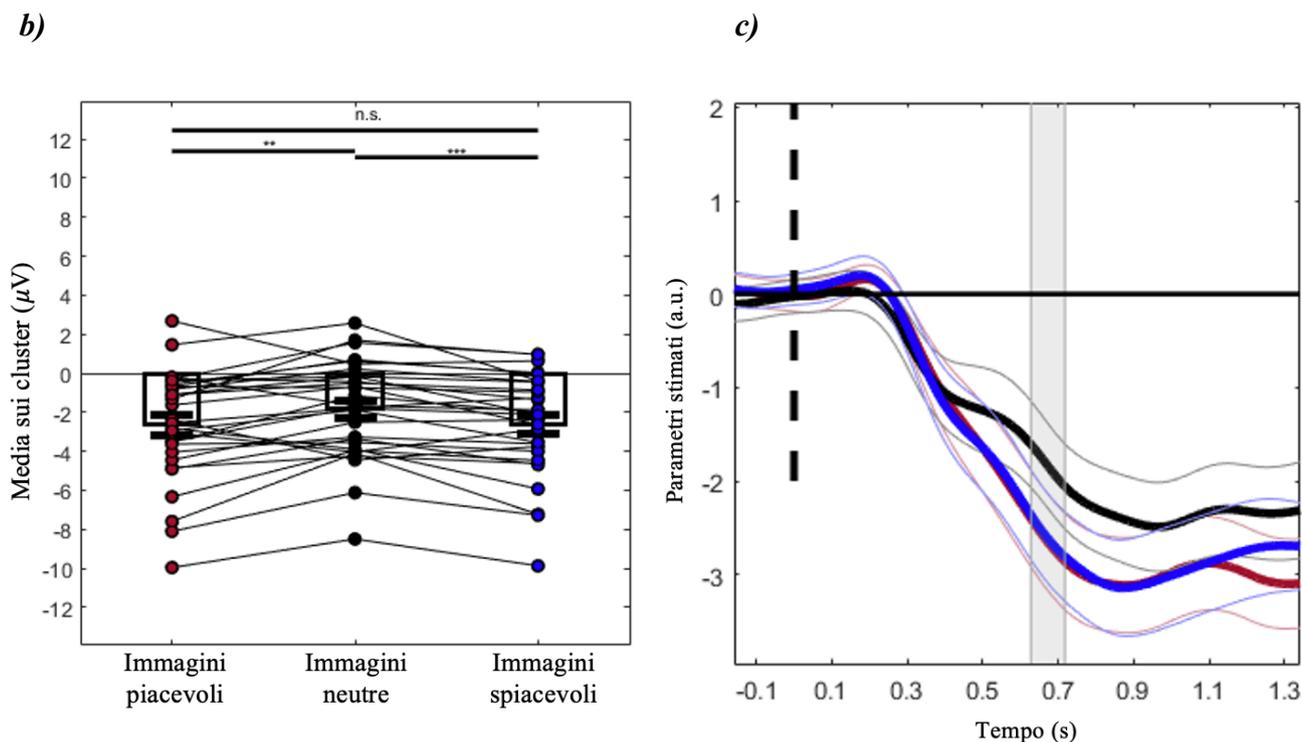
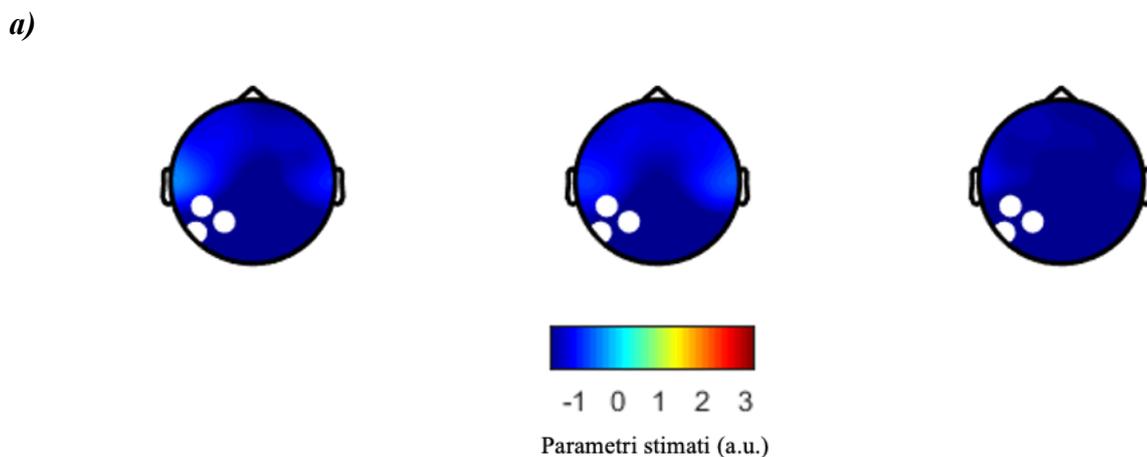


Figura 8. Grafici che riportano i dati dei partecipanti di controllo: a) topografia della potenza alfa media evento-relata (dB) mediata sui punti temporali significativi (finestra temporale 0,628-0,718 s) dei soggetti di controllo per le condizioni piacevoli, neutre e spiacevoli; b) nelle ascisse sono presenti le immagini piacevoli, neutre e spiacevoli, e nelle ordinate è presente la potenza alfa media del cluster (in μV); c) sulle ascisse è riportato il tempo (in s) e sulle ordinate sono presenti i parametri stimati.



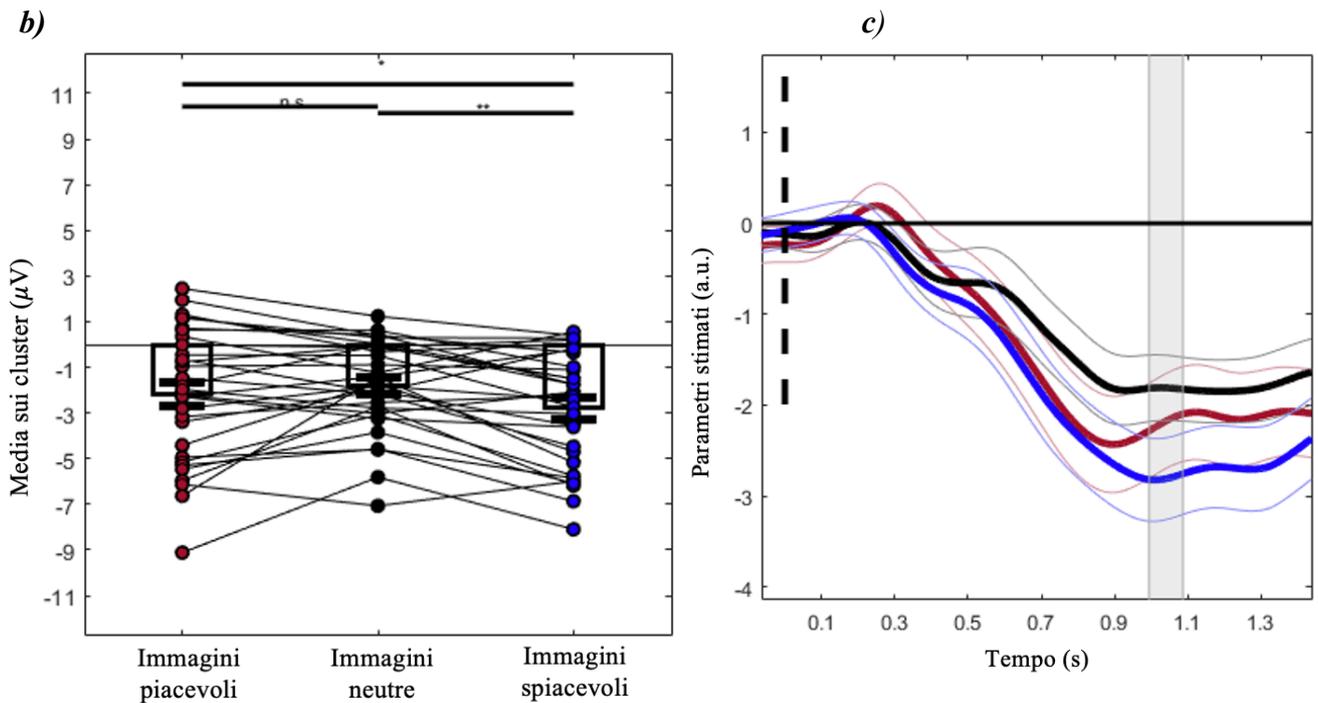


Figura 9. Grafici che riportano i dati dei partecipanti con familiarità per la depressione: a) topografia della potenza alfa media evento-relata (dB) mediata sui punti temporali significativi (finestra temporale 0.994 – 1.089 s) degli individui con familiarità per la depressione, per le condizioni piacevoli, neutre e spiacevoli; b) nelle ascisse sono presenti le immagini piacevoli, neutre e spiacevoli, e nelle ordinate è presente la media sui cluster (misurata in μV); c) sulle ascisse è riportato il tempo (in s) e nelle ordinate sono presenti i parametri stimati.

3.5 Discussione

Il presente studio ha avuto come obiettivo principale l'indagine dell'asimmetria delle oscillazioni alfa come possibile *marker* psicobiologico di vulnerabilità per la depressione. In particolare, è stata esaminata la disposizione affettiva nei soggetti con familiarità per la depressione, attraverso lo studio dell'attività alfa durante un compito di visione passiva di immagini emotigene.

I risultati principali hanno messo in evidenza: a) la presenza di una ridotta desincronizzazione della potenza alfa evento-relata in risposta a stimoli piacevoli vs. spiacevoli in individui con familiarità per la depressione, rispetto al gruppo di controllo, nelle aree centro-parietali sinistre; e b) la presenza di una desincronizzazione della potenza alfa evento-relata

comparabile tra stimoli piacevoli e neutri negli individui con familiarità per la depressione. A differenza del *pattern* sopradescritto per gli individui con familiarità, il gruppo di controllo ha mostrato una maggiore desincronizzazione alfa sia per le immagini spiacevoli che per quelle piacevoli rispetto a immagini neutre. Inoltre, la localizzazione e la finestra temporale di tali *pattern* era diversa tra i due gruppi. Negli individui con familiarità si è verificata un'elaborazione tardiva degli stimoli emozionali vs. neutri che era localizzata principalmente nelle aree centro-parietali sinistre. Nei soggetti di controllo, invece, l'elaborazione si è verificata prima ed era localizzata principalmente nelle aree centro-parietali destre.

La desincronizzazione delle onde alfa può essere considerata un indice dell'attivazione del sistema motivazionale per stimoli emotigeni e riflette una maggiore attenzione nell'elaborazione dello stimolo (De Cesarei & Codispoti, 2011; Cui et al., 2013; Meng et al., 2016). La desincronizzazione delle onde alfa, durante la visione passiva di immagini emotigene, può essere spiegata come una risposta adattiva che riflette il coinvolgimento dei sistemi motivazionali per facilitare la percezione e l'elaborazione dell'informazione (De Cesarei & Codispoti, 2011). Una migliore elaborazione dello stimolo consente all'individuo di adeguare il proprio comportamento alle situazioni e di mettere in atto una risposta appropriata. Il fatto che in individui con familiarità non si riscontri una maggiore desincronizzazione in risposta ad immagini piacevoli vs. neutre suggerirebbe la presenza di una minore reattività per gli stimoli piacevoli. Questi risultati sarebbero in accordo con l'ipotesi che la depressione sia caratterizzata da un'alterazione dell'attivazione del sistema motivazionale di approccio in presenza di stimoli piacevoli, estendendo tale ipotesi alla familiarità per la depressione. Alterazioni nell'elaborazione di stimoli piacevoli potrebbero quindi rappresentare un fattore di rischio della depressione. Tali alterazioni possono essere trasmesse da genitori con depressione ai figli e con lo sviluppo possono diventare sempre più predittivi dell'insorgere della depressione (Nelson et al., 2016; Ethridge et al., 2021). Anche in individui con disforia si è osservata una riduzione della positività corticale in risposta a stimoli piacevoli suggerendo la presenza di un deficit nell'allocazione dell'attenzione verso stimoli piacevoli e

gratificanti (Moretta et al., 2021). Inoltre, come riportano alcuni studi precedenti, l'attività della banda alfa, in particolare nell'emisfero sinistro centro-parietale e occipitale, sembrerebbe essere un *biomarker* della depressione (Hosseini et al., 2013). Altri studi hanno messo in luce che la desincronizzazione delle onde alfa è coinvolta principalmente nella regolazione delle emozioni negative (Mu et al., 2008) e hanno riscontrato anche una maggiore desincronizzazione in presenza di stimoli spiacevoli vs. neutri in individui sani (Meng et al., 2016). Questi risultati aprono nuove prospettive per uno studio più approfondito della minore desincronizzazione delle onde alfa, nelle aree centro-parietali sinistre, in presenza di stimoli piacevoli e neutri vs. spiacevoli come possibile *biomarker* del rischio intergenerazionale di depressione.

Nel presente studio è importante evidenziare che sia nel gruppo con familiarità per la depressione sia in quello di controllo, l'asimmetria delle onde alfa è stata riscontrata principalmente nelle aree centro-parietali. Questo risultato è in contraddizione con quello riportato precedentemente riguardo all'asimmetria dell'attività alfa primariamente localizzata nelle aree prefrontali (Davidson, 1998). Tuttavia, è stato ampiamente descritto come la presenza di stimoli emozionali comporti l'attivazione delle aree parietali e occipitali (Meng et al., 2016). Pertanto, una prospettiva futura di ricerca potrebbe essere quella di indagare più approfonditamente il ruolo della corteccia prefrontale nell'asimmetria dell'attività alfa considerando anche le aree centro-parietali come possibili strutture chiave nell'asimmetria dell'attività alfa durante l'elaborazione di stimoli emozionali. In particolare, risulterebbe importante considerare ulteriormente l'importanza dell'asimmetria delle oscillazioni alfa nelle aree posteriori come *marker* psicobiologico di vulnerabilità in soggetti che presentano familiarità per la depressione.

Inoltre, è stata riscontrata la presenza di un'asimmetria dell'attività alfa tra soggetti di controllo e con familiarità. Infatti, nei soggetti di controllo si può osservare una lateralizzazione destra dell'attivazione delle aree parietali. Nei soggetti con familiarità, invece, è possibile osservare una maggiore attivazione nelle aree centro-parietali sinistre. La riduzione dell'attività alfa nelle aree occipitali e parietali sottenderebbe la maggiore attivazione delle aree coinvolte nell'elaborazione

percettiva dell'informazione. La ridotta attività della banda alfa può essere interpretata come un correlato elettrofisiologico dell'attivazione corticale e del coinvolgimento nell'elaborazione dello stimolo (De Cesarei & Codispoti, 2011). Per spiegare la localizzazione centro-parietale sinistra di una maggiore desincronizzazione delle onde alfa in individui con familiarità per la depressione, in presenza di stimoli spiacevoli (vs. piacevoli e neutri), si potrebbe ipotizzare che la minore attivazione delle aree posteriori sinistre in risposta a stimoli spiacevoli potrebbe riflettere una minore attenzione rivolta a stimoli esterni, dipendente o conseguente ad un'attività tonica sottostante dei circuiti legati ad aspetti emotivi più verbali e di ruminazione emotiva (Andersen et al., 2009; Knyazev et al., 2015; Knyazev et al., 2004). Tuttavia, sono necessari ulteriori studi al fine di valutare in modo accurato i possibili motivi dell'asimmetria dell'attività alfa nelle zone centro-parietali e della lateralizzazione centro-parietale sinistra presente nei soggetti con familiarità per la depressione.

Infine, un altro dato emerso, in accordo con precedenti studi sulla depressione clinica e subclinica, è rappresentato dalle misure *self-report* di valenza e *arousal*, che non differiscono tra il gruppo di controllo e quello sperimentale. Ciò suggerisce che le differenze nel *pattern* di desincronizzazione tra i gruppi non possono essere attribuite a differenze nelle valutazioni soggettive della valenza e dell'eccitazione. Pertanto, l'attività elettroencefalografica sembrerebbe risultare una misura più sensibile rispetto alle valutazioni soggettive per identificare sintomi depressivi subclinici. Gli indici psicofisiologici possono riflettere processi attenzionali inconsapevoli che non si possono individuare nei resoconti soggettivi del vissuto emotivo. Questi risultati mettono in evidenza l'importanza di impiegare misure psicofisiologiche insieme a quelle *self-report* per una comprensione più accurata delle componenti anomale dei processi attenzionali affettivi sia nei soggetti con depressione clinica e subclinica sia nei soggetti sani che presentano familiarità per la depressione.

Lo studio presenta alcuni limiti. In primo luogo, il campione è quasi esclusivamente composto da donne. Pertanto, sarebbe auspicabile replicare lo studio con un campione caratterizzato

da un maggior numero di soggetti maschi al fine di ottenere dei risultati che possono essere maggiormente generalizzabili alla popolazione generale. In secondo luogo, il modulo A dell'intervista SCID-5-CV è stato somministrato da un solo psicologo, ciò ha impedito di valutare l'affidabilità inter-rater. Tuttavia, un'alta affidabilità inter-rater è stata precedentemente riportata per la maggior parte dei disturbi valutati dall'intervista SCID-5-CV.

3.6 Conclusioni

In conclusione, i risultati ottenuti nel presente studio supportano la teoria secondo cui individui con familiarità per la depressione presentano una minore reattività verso stimoli motivazionali piacevoli che favorirebbero l'attivazione del sistema di approccio, rispetto agli stimoli spiacevoli che genererebbero una risposta di evitamento. Questi risultati aprono una nuova prospettiva rispetto alla letteratura esistente, suggerendo che la ridotta desincronizzazione dell'attività alfa, che coinvolge le regioni parieto-occipitali sinistre, rifletta un deficit nel sistema motivazionale di approccio nel rischio di depressione.

BIBLIOGRAFIA

Admon, R., & Pizzagalli, D. A. (2015). Dysfunctional reward processing in depression. *Current Opinion in Psychology*, 4, 114–118. <https://doi.org/10.1016/j.copsy.2014.12.011>

American psychiatric association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5* (5. ed). American Psychiatric Publishing.

Andersen, S. B., Moore, R. A., Venables, L., & Corr, P. J. (2009). Electrophysiological correlates of anxious rumination. *International Journal of Psychophysiology*, 71(2), 156–169. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2008.09.004>

Balzarotti, S., John, O. P., & Gross, J. J. (2010). An Italian adaptation of the Emotion Regulation Questionnaire. *European Journal of Psychological Assessment*, 26(1), 61–67. <https://doi.org/10.1027/1015-5759/a000009>

Bates, D., Mächler, M., Bolker, B., & Walker, S. (2014). *Fitting Linear Mixed-Effects Models using lme4* (arXiv:1406.5823). arXiv. <https://doi.org/10.48550/arXiv.1406.5823>

Beardseele, W. R., Versage, E. M., & Gadstone, T. R. G. (1998). Children of Affectively Ill Parents: A Review of the Past 10 Years. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 37(11), 1134–1141. <https://doi.org/10.1097/00004583-199811000-00012>

Beck, A. T. (1979). *Cognitive Therapy of Depression*. Guilford Press.

Beck, A. T. (2008). The Evolution of the Cognitive Model of Depression and Its Neurobiological Correlates. *American Journal of Psychiatry*, 165(8), 969–977. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.08050721>

Beck, A. T., & Bredemeier, K. (2016). A Unified Model of Depression: Integrating Clinical, Cognitive, Biological, and Evolutionary Perspectives. *Clinical Psychological Science*, 4(4), 596–619. <https://doi.org/10.1177/2167702616628523>

Beck, A. T., & Steer, R. A. (1993). *BAI: Beck anxiety inventory: manual / Aaron T. Beck, Robert A. Steer*. The psychological corporation.

Beck, A. T., Steer, R. A., & Brown, G. K. (1987). *Beck depression inventory*. Harcourt Brace Jovanovich New York:

Beck, A. T., Steer, R. A., & Brown, G. K. (2006). *BDI-2.: Beck depression inventory-2. : manuale / Aaron T. Beck, Robert A. Steer, Gregory K. Brown ; adattamento italiano a cura di Marta Ghisi ... [et. al.]*. O.S., Organizzazioni speciali.

Bradley, M. M., Codispoti, M., Cuthbert, B. N., & Lang, P. J. (2001). Emotion and motivation I: Defensive and appetitive reactions in picture processing. *Emotion, 1*(3), 276–298.

<https://doi.org/10.1037/1528-3542.1.3.276>

Bradley, M. M., & Lang, P. J. (1994). Measuring emotion: The self-assessment manikin and the semantic differential. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry, 25*(1), 49–59.

[https://doi.org/10.1016/0005-7916\(94\)90063-9](https://doi.org/10.1016/0005-7916(94)90063-9)

Bress, J. N., Foti, D., Kotov, R., Klein, D. N., & Hajcak, G. (2013). Blunted neural response to rewards prospectively predicts depression in adolescent girls. *Psychophysiology, 50*(1), 74–81.

<https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2012.01485.x>

Caprara, G. V., Alessandri, G., Eisenberg, N., Kupfer, A., Steca, P., Caprara, M. G., Yamaguchi, S., Fukuzawa, A., & Abela, J. (2012). The Positivity Scale. *Psychological Assessment, 24*(3), 701–712.

<https://doi.org/10.1037/a0026681>

Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T. E., Taylor, A., Craig, I. W., Harrington, H., McClay, J., Mill, J., Martin, J., Braithwaite, A., & Poulton, R. (2003). Influence of Life Stress on Depression: Moderation by a Polymorphism in the 5-HTT Gene. *Science, 301*(5631), 386–389.

<https://doi.org/10.1126/science.1083968>

Coan, J. A., & Allen, J. J. B. (2004). Frontal EEG asymmetry as a moderator and mediator of emotion. *Biological Psychology, 67*(1), 7–50. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2004.03.002>

Cui, Y., Versace, F., Engelmann, J. M., Minnix, J. A., Robinson, J. D., Lam, C. Y., Karam-Hage, M., Brown, V. L., Wetter, D. W., Dani, J. A., Kosten, T. R., & Cinciripini, P. M. (2013). Alpha

Oscillations in Response to Affective and Cigarette-Related Stimuli in Smokers. *Nicotine & Tobacco Research*, 15(5), 917–924. <https://doi.org/10.1093/ntr/nts209>

Davidson, R. J. (1992). EMOTION AND AFFECTIVE STYLE: Hemispheric Solutions. *Psychological Science (0956-7976)*, 3(1), 39–43. <https://doi.org/10.1111/j.1467-9280.1992.tb00254.x>

Davidson, R. J. (1998). Affective Style and Affective Disorders: Perspectives from Affective Neuroscience. *Cognition & Emotion*, 12(3), 307–330. <https://doi.org/10.1080/026999398379628>

de Aguiar Neto, F. S., & Rosa, J. L. G. (2019). Depression biomarkers using non-invasive EEG: A review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 105, 83–93. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.07.021>

De Cesarei, A., & Codispoti, M. (2011). Affective modulation of the LPP and α -ERD during picture viewing. *Psychophysiology*, 48(10), 1397–1404. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2011.01204.x>

Dell'Acqua, C., Bò, E. D., Moretta, T., Palomba, D., & Benvenuti, S. M. (2022). *Affective disposition and cognitive processing in dysphoria: A time-frequency EEG study*. PsyArXiv. <https://doi.org/10.31234/osf.io/6hdmr>

Delorme, A., & Makeig, S. (2004). EEGLAB: An open-source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *Journal of Neuroscience Methods*, 134(1), 9–21. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2003.10.009>

Ethridge, P., Freeman, C., Sandre, A., Banica, I., Dirks, M. A., & Weinberg, A. (2021). Intergenerational transmission of depression risk: Mothers' neural response to reward and history of depression are associated with daughters' neural response to reward across adolescence. *Journal of Abnormal Psychology*. <https://doi.org/10.1037/abn0000662>

Fanous, A. H., Prescott, C. A., & Kendler, K. S. (2004). The prediction of thoughts of death or self-harm in a population-based sample of female twins. *Psychological Medicine*, 34(2), 301–312. <https://doi.org/10.1017/S0033291703008857>

First, M. B., Williams, J. B., Karg, R. S., & Spitzer, R. L. (2016). *SCID-5-CV: Structured clinical interview for DSM-5 disorders: Clinician version*. American Psychiatric Association Publishing Arlington.

Forbes, E. E., Shaw, D. S., & Dahl, R. E. (2007). Alterations in Reward-Related Decision Making in Boys with Recent and Future Depression. *Biological Psychiatry*, *61*(5), 633–639. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.05.026>

Fowles, D. C. (1988). Psychophysiology and Psychopathology: A Motivational Approach. *Psychophysiology*, *25*(4), 373–391.

Friedrich, M. J. (2017). Depression Is the Leading Cause of Disability Around the World. *JAMA*, *317*(15), 1517. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.3826>

Ghisi, M., FLEBUS G, B., Montano, A., Sanavio, E., & Sica, C. (2006). *Beck Depression Inventory-Second Edition. Adattamento italiano: Manuale*. O-S Organizzazioni Speciali, country:ITA, place:Firenze.

Goodman, S. H. (2020). Intergenerational Transmission of Depression. *Annual Review of Clinical Psychology*, *16*(1), 213–238. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-071519-113915>

Goodman, S. H., Rouse, M. H., Connell, A. M., Broth, M. R., Hall, C. M., & Heyward, D. (2011). Maternal Depression and Child Psychopathology: A Meta-Analytic Review. *Clinical Child and Family Psychology Review*, *14*(1), 1–27. <https://doi.org/10.1007/s10567-010-0080-1>

Gotlib, I. H., Hamilton, J. P., Cooney, R. E., Singh, M. K., Henry, M. L., & Joormann, J. (2010). Neural Processing of Reward and Loss in Girls at Risk for Major Depression. *Archives of General Psychiatry*, *67*(4), 380–387. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.13>

Group, B. D. W., Atkinson Jr, A. J., Colburn, W. A., DeGruttola, V. G., DeMets, D. L., Downing, G. J., Hoth, D. F., Oates, J. A., Peck, C. C., & Schooley, R. T. (2001). Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clinical pharmacology & therapeutics*, *69*(3), 89–95.

- Halligan, S. L., Herbert, J., Goodyer, I. M., & Murray, L. (2004). Exposure to postnatal depression predicts elevated cortisol in adolescent offspring. *Biological Psychiatry*, *55*(4), 376–381. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2003.09.013>
- Hammen, C. (2018). Risk Factors for Depression: An Autobiographical Review. *Annual Review of Clinical Psychology*, *14*(1), 1–28. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-050817-084811>
- Hammen, C., Brennan, P. A., & Keenan-Miller, D. (2008). Patterns of Adolescent Depression to Age 20: The Role of Maternal Depression and Youth Interpersonal Dysfunction. *Journal of Abnormal Child Psychology*, *36*(8), 1189–1198. <https://doi.org/10.1007/s10802-008-9241-9>
- Hardeveld, F., Spijker, J., De Graaf, R., Nolen, W. A., & Beekman, A. T. F. (2010). Prevalence and predictors of recurrence of major depressive disorder in the adult population. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *122*(3), 184–191. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2009.01519.x>
- Henriques, J. B., & Davidson, R. J. (2000). Decreased responsiveness to reward in depression. *Cognition & Emotion*, *14*(5), 711–724. <https://doi.org/10.1080/02699930050117684>
- Hosseini-fard, B., Moradi, M. H., & Rostami, R. (2013). Classifying depression patients and normal subjects using machine learning techniques and nonlinear features from EEG signal. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, *109*(3), 339–345. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2012.10.008>
- Humphreys, K. L., Moore, S. R., Davis, E. G., MacIsaac, J. L., Lin, D. T. S., Kobor, M. S., & Gotlib, I. H. (2019). DNA methylation of HPA-axis genes and the onset of major depressive disorder in adolescent girls: A prospective analysis. *Translational Psychiatry*, *9*(1), 1–10. <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0582-7>
- Jackson, D. C., Mueller, C. J., Dolski, I., Dalton, K. M., Nitschke, J. B., Urry, H. L., Rosenkranz, M. A., Ryff, C. D., Singer, B. H., & Davidson, R. J. (2003). Now You Feel It, Now You Don't: Frontal Brain Electrical Asymmetry and Individual Differences in Emotion Regulation. *Psychological Science*, *14*(6), 612–617. https://doi.org/10.1046/j.0956-7976.2003.psci_1473.x

- Kendler, K. S., & Myers, J. (2010). The genetic and environmental relationship between major depression and the five-factor model of personality. *Psychological Medicine, 40*(5), 801–806. <https://doi.org/10.1017/S0033291709991140>
- Kessler, D., Sharp, D., & Lewis, G. (2005). Screening for depression in primary care. *British Journal of General Practice, 55*(518), 659–660.
- Kessler, R. C. (2012). The Costs of Depression. *Psychiatric Clinics of North America, 35*(1), 1–14. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2011.11.005>
- Knyazev, G. G., Bocharov, A. V., Savostyanov, A. N., & Slobodskoy-Plusnin, J. (2015). Predisposition to depression and implicit emotion processing. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 37*(7), 701–709. <https://doi.org/10.1080/13803395.2015.1061483>
- Knyazev, G. G., Savostyanov, A. N., & Levin, E. A. (2004). Alpha oscillations as a correlate of trait anxiety. *International Journal of Psychophysiology, 53*(2), 147–160. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2004.03.001>
- Kring, A. M. (2017). *Psicologia clinica / Ann M. Kring ... [Et al.]* (5. ed. italiana condotta sulla 13 ed. americana). Zanichelli.
- Lang, P., & Bradley, M. M. (2007). The International Affective Picture System (IAPS) in the study of emotion and attention. *Handbook of emotion elicitation and assessment, 29*, 70–73.
- Lang, P. J., & Bradley, M. M. (2013). Appetitive and Defensive Motivation: Goal-Directed or Goal-Determined? *Emotion Review, 5*(3), 230–234. <https://doi.org/10.1177/1754073913477511>
- Lang, P. J., Bradley, M. M., & Cuthbert, B. N. (2008). International affective picture system (IAPS): Affective ratings of pictures and instruction manual. Gainesville, FL: University of Florida. *Center for the Study of Emotion and Attention*.
- Lee, F. S., Heimer, H., Giedd, J. N., Lein, E. S., Šestan, N., Weinberger, D. R., & Casey, B. J. (2014). Adolescent mental health—Opportunity and obligation. *Science, 346*(6209), 547–549. <https://doi.org/10.1126/science.1260497>

Lee, P. H., Doyle, A. E., Li, X., Silberstein, M., Jung, J.-Y., Gollub, R. L., Nierenberg, A. A., Liu, R. T., Kessler, R. C., Perlis, R. H., & Fava, M. (2021). Genetic Association of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Major Depression With Suicidal Ideation and Attempts in Children: The Adolescent Brain Cognitive Development Study. *Biological Psychiatry*.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2021.11.026>

Lieb, R., Isensee, B., Höfler, M., Pfister, H., & Wittchen, H.-U. (2002). Parental Major Depression and the Risk of Depression and Other Mental Disorders in Offspring: A Prospective-Longitudinal Community Study. *Archives of General Psychiatry*, *59*(4), 365–374.
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.59.4.365>

Liu, W., Wang, L., Shang, H., Shen, Y., Li, Z., Cheung, E. F. C., & Chan, R. C. K. (2014). The influence of anhedonia on feedback negativity in major depressive disorder. *Neuropsychologia*, *53*, 213–220. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2013.11.023>

Maris, E., & Oostenveld, R. (2007). Nonparametric statistical testing of EEG- and MEG-data. *Journal of Neuroscience Methods*, *164*(1), 177–190.
<https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2007.03.024>

Meng, X., Liu, W., Zhang, L., Li, X., Yao, B., Ding, X., Yuan, J., & Yang, J. (2016). EEG Oscillation Evidences of Enhanced Susceptibility to Emotional Stimuli during Adolescence. *Frontiers in Psychology*, *7*. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fpsyg.2016.00616>

Messerotti Benvenuti, S., Buodo, G., Mennella, R., Dal Bò, E., & Palomba, D. (2019). Appetitive and aversive motivation in depression: The temporal dynamics of task-elicited asymmetries in alpha oscillations. *Scientific Reports*, *9*(1), 17129. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-53639-8>

Mikulska, J., Juszczak, G., Gawrońska-Grzywacz, M., & Herbet, M. (2021). HPA Axis in the Pathomechanism of Depression and Schizophrenia: New Therapeutic Strategies Based on Its Participation. *Brain Sciences*, *11*(10), 1298. <https://doi.org/10.3390/brainsci11101298>

Moretta, T., Dal Bò, E., Dell'Acqua, C., Messerotti Benvenuti, S., & Palomba, D. (2021). Disentangling emotional processing in dysphoria: An ERP and cardiac deceleration study.

Behaviour Research and Therapy, 147, 103985. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2021.103985>

Mu, Y., Fan, Y., Mao, L., & Han, S. (2008). Event-related theta and alpha oscillations mediate empathy for pain. *Brain Research*, 1234, 128–136. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2008.07.113>

Murray, C. J., Lopez, A. D., & Organization, W. H. (1996). *The global burden of disease: A comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020: summary*. World Health Organization.

Nelson, B. D., Perlman, G., Klein, D. N., Kotov, R., & Hajcak, G. (2016). Blunted Neural Response to Rewards as a Prospective Predictor of the Development of Depression in Adolescent Girls. *American Journal of Psychiatry*, 173(12), 1223–1230. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.15121524>

Norkeviciene, A., Gocentiene, R., Sestokaite, A., Sabaliauskaite, R., Dabkeviciene, D., Jarmalaite, S., & Bulotiene, G. (2022). A Systematic Review of Candidate Genes for Major Depression. *Medicina*, 58(2), 285. <https://doi.org/10.3390/medicina58020285>

Organization, W. H. (2017). *Depression and other common mental disorders: Global health estimates*. World Health Organization.

Palmieri, R., Gapsarre, A., & Lanciano, T. (2007). Una misura disposizionale della Ruminazione depressiva: La RRS di Nolen-Hoeksema e Morrow. *Psychofenia : Ricerca ed Analisi Psicologica*, 0(17), 15–33. <https://doi.org/10.1285/i17201632vXn17p15>

Paus, T., Keshavan, M., & Giedd, J. N. (2008). Why do many psychiatric disorders emerge during adolescence? *Nature Reviews Neuroscience*, 9(12), 947–957. <https://doi.org/10.1038/nrn2513>

Penner-Goeke, S., & Binder, E. B. (2019). Epigenetics and depression. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 21(4), 397–405. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2019.21.4/ebinder>

Pilhatsch, M., Vetter, N. C., Hübner, T., Ripke, S., Müller, K. U., Marxen, M., Rodehacke, S., Mennigen, E., Schmidt, D., Kroemer, N. B., & Smolka, M. N. (2014). Amygdala-Function Perturbations in Healthy Mid-Adolescents With Familial Liability for Depression. *Journal of the*

American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 53(5), 559-568.e6.

<https://doi.org/10.1016/j.jaac.2014.02.010>

Pizzagalli, D. A., Holmes, A. J., Dillon, D. G., Goetz, E. L., Birk, J. L., Bogdan, R., Dougherty, D. D., Iosifescu, D. V., Rauch, S. L., & Fava, M. (2009). Reduced Caudate and Nucleus Accumbens Response to Rewards in Unmedicated Individuals With Major Depressive Disorder. *American Journal of Psychiatry*, 166(6), 702–710. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.08081201>

Richards, D. (2011). Prevalence and clinical course of depression: A review. *Clinical Psychology Review*, 31(7), 1117–1125. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2011.07.004>

Rottenberg, J., Gross, J. J., & Gotlib, I. H. (2005). Emotion Context Insensitivity in Major Depressive Disorder. *Journal of Abnormal Psychology*, 114(4), 627–639. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.114.4.627>

Schubring, D., & Schupp, H. T. (2019). Affective picture processing: Alpha- and lower beta-band desynchronization reflects emotional arousal. *Psychophysiology*, 56(8), e13386. <https://doi.org/10.1111/psyp.13386>

Stein, A., Pearson, R. M., Goodman, S. H., Rapa, E., Rahman, A., McCallum, M., Howard, L. M., & Pariante, C. M. (2014). Effects of perinatal mental disorders on the fetus and child. *The Lancet*, 384(9956), 1800–1819. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61277-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61277-0)

Stetler, C., & Miller, G. E. (2011). Depression and Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Activation: A Quantitative Summary of Four Decades of Research. *Psychosomatic Medicine*, 73(2), 114–126. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e31820ad12b>

Sullivan, P. F., Neale, M. C., & Kendler, K. S. (2000). Genetic Epidemiology of Major Depression: Review and Meta-Analysis. *American Journal of Psychiatry*, 157(10), 1552–1562. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.10.1552>

Sutton, S. K., & Davidson, R. J. (1997). Prefrontal Brain Asymmetry: A Biological Substrate of the Behavioral Approach and Inhibition Systems. *Psychological Science*, 8(3), 204–210. <https://doi.org/10.1111/j.1467-9280.1997.tb00413.x>

Tadel, F., Baillet, S., Mosher, J. C., Pantazis, D., & Leahy, R. M. (2011). Brainstorm: A User-Friendly Application for MEG/EEG Analysis. *Computational Intelligence and Neuroscience*, 2011, e879716. <https://doi.org/10.1155/2011/879716>

Tomarken, A. J., Davidson, R. J., Wheeler, R. E., & Doss, R. C. (1992). Individual differences in anterior brain asymmetry and fundamental dimensions of emotion. *Journal of Personality and Social Psychology*, 62(4), 676–687. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.62.4.676>

van der Vinne, N., Vollebregt, M. A., van Putten, M. J. A. M., & Arns, M. (2017). Frontal alpha asymmetry as a diagnostic marker in depression: Fact or fiction? A meta-analysis. *NeuroImage: Clinical*, 16, 79–87. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.07.006>

Videbech, P., & Ravnkilde, B. (2004). Hippocampal Volume and Depression: A Meta-Analysis of MRI Studies. *American Journal of Psychiatry*, 161(11), 1957–1966. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.11.1957>

Vos, T., Lim, S. S., Abbafati, C., Abbas, K. M., Abbasi, M., Abbasifard, M., Abbasi-Kangevari, M., Abbastabar, H., Abd-Allah, F., Abdelalim, A., Abdollahi, M., Abdollahpour, I., Abolhassani, H., Aboyans, V., Abrams, E. M., Abreu, L. G., Abrigo, M. R. M., Abu-Raddad, L. J., Abushouk, A. I., ... Murray, C. J. L. (2020). Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*, 396(10258), 1204–1222. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30925-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30925-9)

Weissman, M. M., Berry, O. O., Warner, V., Gameroff, M. J., Skipper, J., Talati, A., Pilowsky, D. J., & Wickramaratne, P. (2016). A 30-Year Study of 3 Generations at High Risk and Low Risk for Depression. *JAMA Psychiatry*, 73(9), 970–977. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.1586>

Weissman, M. M., Wickramaratne, P., Adams, P., Wolk, S., Verdeli, H., & Olfson, M. (2000). Brief screening for family psychiatric history: The family history screen. *Archives of General Psychiatry*, 57(7), 675–682. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.57.7.675>

Whiteford, H. A., Degenhardt, L., Rehm, J., Baxter, A. J., Ferrari, A. J., Erskine, H. E., Charlson, F. J., Norman, R. E., Flaxman, A. D., Johns, N., Burstein, R., Murray, C. J., & Vos, T. (2013). Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: Findings from the Global

Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*, 382(9904), 1575–1586. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61611-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61611-6)

Zubin, J., & Spring, B. (1977). Vulnerability: A new view of schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, 86(2), 103–126. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.86.2.103>