



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO DI PSICOLOGIA GENERALE

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN PSICOLOGIA CLINICA

TESI DI LAUREA MAGISTRALE

La relazione tra prestazioni cognitive e attività elettrodermica nella
depressione: uno studio pilota condotto tramite realtà virtuale

*The relation between cognitive performance and electrodermal activity in
depression: a pilot study conducted using virtual reality*

Relatore:

Prof. Claudio GENTILI

Correlatrice:

Dott.ssa Matilda FLORIS

Laureanda:

Elisa ZEDURI

Matricola N. 2081991

Anno accademico 2023/2024

Indice

Abstract	1
1° Capitolo: La depressione	2
1. Introduzione: epidemiologia e criteri diagnostici	2
2. Storia del concetto di depressione	5
3. Eziologia e patogenesi della depressione	11
1.3.1 <i>Fattori genetici</i>	12
1.3.2 <i>Sistemi monoaminergici e ruolo del glutammato</i>	14
1.3.3 <i>Ruolo dell'asse HPA e meccanismi di regolazione dello stress</i>	18
1.3.4 <i>Fattori immunologici e infiammazione</i>	22
4. Compromissione delle funzioni cognitive nella depressione	26
1.4.1 <i>Funzionamento cognitivo: disfunzioni e deficit</i>	27
1.4.2 <i>Basi neurobiologiche della disfunzione cognitiva</i>	35
5. Un biomarcatore della depressione: l'attività elettrodermica	37
2° Capitolo: La realtà virtuale	46
1. Definizione del concetto	46
2. Tecnologie associate alla realtà virtuale	52
3. Cenni storici sullo sviluppo della realtà virtuale.....	54
4. Applicazioni cliniche della realtà virtuale	57
2.4.1 <i>Diagnosi e valutazione dei disturbi mentali</i>	58
2.4.2 <i>Trattamento dei disturbi mentali</i>	62
2.4.3 <i>Vantaggi e limiti dell'uso della realtà virtuale in ambito clinico</i>	67

3° Capitolo: La ricerca	70
1. Ipotesi sperimentali	70
2. Metodo	70
3.2.1 <i>Partecipanti</i>	70
3.2.2 <i>Strumenti</i>	71
3.2.2.1 <i>Sensori Shimmer</i>	71
3.2.2.2 <i>Visore</i>	72
3.2.2.3 <i>Patient Health Questionnaire – 9</i>	73
3.2.2.4 <i>Intervista costruita ad hoc</i>	74
3.2.2.5 <i>Positive and Negative Affect Schedule – Short Form</i>	75
3.2.2.6 <i>N – Back</i>	75
3.2.3 <i>Procedura</i>	76
3.3.4 <i>Pre – processamento dei dati di EDA e scomposizione delle componenti tonica e fasica</i>	79
3.2.5 <i>Analisi dei dati</i>	80
3. Risultati	81
3.3.1 <i>Analisi descrittive e test di significatività statistica</i>	81
3.3.2 <i>Analisi di regressione lineare</i>	83
4. Discussione e conclusioni	86
3.4.1 <i>Interpretazione dei risultati e limiti dello studio</i>	86
3.4.2 <i>Considerazioni conclusive e prospettive future</i>	88
Bibliografia.....	90

Abstract

Il disturbo depressivo maggiore è tra i più frequenti disturbi psichiatrici nella popolazione mondiale ed è causa di mortalità, morbilità e disabilità. Oltre alle componenti emotive, gli elementi su cui si è posta progressivamente maggiore attenzione negli anni sono le disfunzioni cognitive e i biomarcatori, i quali possono supportare diagnosi e trattamenti del disturbo. L'introduzione di tecnologie innovative come la realtà virtuale (VR) nello studio dei disturbi mentali si sta dimostrando di grande ausilio, nonostante il suo utilizzo come strumento diagnostico e in relazione alla depressione risulti ancora limitato. Questo elaborato ha come obiettivo quello di valutare se una ridotta risposta di conduttanza cutanea (SC) legata alla sintomatologia depressiva, misurata tramite *Shimmer3 GSR Sensor Unit*, durante lo svolgimento di test cognitivi, sia associabile ad una scarsa prestazione cognitiva, in particolare nello svolgimento dell'*N – Back*, a cui i partecipanti sono stati sottoposti in ambiente di VR mediante l'utilizzo del visore *HP Reverb G2* edizione *Ominicept*. In questo studio vengono analizzate le variabili delle *performance* nei task cognitivi e le alterazioni della conduttanza cutanea tra il gruppo sperimentale con sintomi depressivi (50 partecipanti con punteggio al *Patient Health Questionnaire – 9* ≥ 9) e il gruppo di controllo (50 partecipanti con punteggio al *Patient Health Questionnaire – 9* ≤ 5). I risultati non hanno confermato le ipotesi di partenza, non rilevando differenze statisticamente significative ($p > .05$) tra i due gruppi, né nella prestazione cognitiva, né nelle risposte di conduttanza cutanea. Nonostante questi dati non siano completamente in linea con la letteratura in merito, sono comprensibili se si considerano alcune evidenze: da una parte, la severità dei sintomi depressivi è fortemente connessa alle difficoltà cognitive, dall'altra, il rapporto tra stati depressivi e risposte di conduttanza cutanea è potenzialmente influenzabile da variabili come la gravità della depressione o patologie in comorbidità, e la ricerca su questo rapporto è ancora in fase di crescita. Infine, tramite la regressione lineare è stata indagato se la presenza di interazione o meno tra il gruppo sperimentale e la componente fasica della SC potesse predire l'accuratezza all'*N – Back*; tuttavia, in linea con i dati precedenti, non sono emersi risultati statisticamente significativi. In conclusione, emerge la necessità di approfondire i correlati elettrodermici e cognitivi dei disturbi depressivi, con l'obiettivo di migliorare interventi preventivi e di supporto in ottica di un sistema assistenziale sempre più efficiente, anche mediante l'uso di sistemi VR.

Parole chiave: depressione, realtà virtuale, cognizione, correlati EDA

1° Capitolo: La depressione

1.Introduzione: epidemiologia e criteri diagnostici

I disturbi depressivi sono i più frequenti disturbi psichiatrici nella popolazione generale e si associano ad un aumento di mortalità, morbilità e disabilità (*World Health Organization, 2021*). Ricerche allarmanti stimano che nel 2030 la depressione sarà la prima causa di disabilità fisica e mentale a livello globale tra tutte le malattie (*World Health Organization, 2021*). Infatti, oltre agli effetti primari che verranno esposti in seguito, la depressione può essere causa di numerose disabilità secondarie date dalla maggiore probabilità di sviluppare malattie croniche oppure di avere una scarsa aderenza alle cure mediche (*World Health Organization, 2021*). La concomitanza degli effetti primari e secondari del disturbo depressivo maggiore (DDM), lo rende uno dei disturbi più costosi in ambito sanitario a livello mondiale (Dean & Keshavan, 2017). Ad esempio, negli Stati Uniti, nel 2000, è stato stimato un impatto economico di circa 83.1 miliardi di dollari, di cui 26 miliardi (31%) attribuiti ai costi sanitari diretti, 5.4 miliardi (7%) legati ai suicidi e 51.5 miliardi (62%) relativi alle perdite economiche in ambito lavorativo per motivi quali assenteismo e calo di produttività (Dean & Keshavan, 2017). Secondo le recenti indagini dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (2021) la prevalenza annuale nella popolazione generale è del 5,5%, maggiore nel mondo Occidentale; questo si traduce in 280 milioni di persone nel mondo che soffrono di depressione. Le donne sono colpite da depressione con maggiore probabilità degli uomini, con una frequenza di 2:1 in tutte le fasce di età dopo la pubertà; inoltre, in tutto il mondo, soffrono di depressione oltre il 10% delle donne incinte e delle donne che hanno appena partorito (*World Health Organization, 2021; Favaro & Sambataro, 2021*). Negli ultimi cinquant'anni all'aumentare della prevalenza della depressione è andata progressivamente diminuendo l'età di esordio, che oggi si colloca mediamente intorno ai 25 anni, tra l'adolescenza e la terza decade; questo peggioramento potrebbe essere dovuto anche ai cambiamenti socioculturali caratterizzanti gli ultimi decenni (Favaro & Sambataro, 2021). Un altro dato che emerge dalle ricerche dell'OMS è che ogni anno più di 700.000 persone muoiono per suicidio, che costituisce la quarta causa di morte nella fascia di età compresa tra i 15 e i 29 anni. A tal proposito è bene sottolineare che nella maggior parte degli studi sulle persone morte per suicidio, circa nove individui su dieci sembrano avere un disturbo psichiatrico al momento del decesso e che la depressione è il più comune di questi disturbi, presente nella metà o addirittura nei due

terzi dei casi (Favaro & Sambataro, 2021). Un decesso su sei tra le persone che ricevono diagnosi di depressione da parte dei servizi psichiatrici è dovuto a un suicidio; tuttavia, il livello di rischio varia in base alle caratteristiche del disturbo depressivo e ad altri fattori concomitanti (Hawton, Comabella, Haw & Saunders, 2013). Una revisione sistematica della letteratura internazionale ha identificato i seguenti fattori di rischio per il suicidio in soggetti con depressione: sesso maschile, storia familiare di disturbo psichiatrico, precedenti tentativi di suicidio, depressione grave, mancanza di speranza e disturbi in comorbilità, tra cui l'ansia e l'abuso di alcol e droghe (Hawton, Comabella, Haw & Saunders, 2013). Questi aspetti dovrebbero guidare la valutazione delle persone con depressione e facilitare l'individuazione dei soggetti più a rischio, nell'ottica di istituire interventi terapeutici e preventivi appropriati (Hawton, Comabella, Haw & Saunders, 2013).

I disturbi depressivi sono caratterizzati da una deflessione del tono dell'umore pervasiva e persistente, accompagnata da un abbassamento dell'autostima e/o perdita di interesse o piacere per lo svolgimento di attività precedentemente considerate piacevoli dalla persona che ne è affetta (Favaro & Sambataro, 2021). L'abbassamento del tono dell'umore si verifica in modalità ed intensità disadattive e disfunzionali, determinando una sostanziale differenza con lo stato emotivo-fisiologico della tristezza, la quale è una risposta con valore adattivo per il soggetto, in termini di attivazione di risorse sociali, rimodulazione delle azioni finalizzate e focus interno (Favaro & Sambataro, 2021). Questa deflessione nel tono dell'umore coinvolge e altera il soggetto a livello somatico e di funzionamento, è persistente e non intervallata da periodi di emozioni e umori positivi, non si risolve quando le circostanze o gli eventi migliorano (infatti non è necessariamente legata a eventi specifici), è accompagnata da sentimenti di disgusto verso di sé e percezione di inutilità; infine, a differenza dell'umore triste o abbattuto, che solitamente dura qualche giorno, la depressione dura settimane/mesi o anni, se non efficacemente trattata (Favaro & Sambataro, 2021).

La diagnosi di disturbo depressivo maggiore (DDM) viene oggi fatta in ottica categoriale, tenendo conto dei criteri diagnostici presenti nei principali manuali di riferimento: il Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali, ad oggi alla quinta edizione (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5*, APA, 2013), e *l'International Classification of Mental Disease*, oggi all'undicesima edizione (WHO,

2019). Nel DSM-5 il disturbo depressivo maggiore è inserito nella categoria dei disturbi depressivi unipolari e si può diagnosticare in presenza di uno o più episodi depressivi maggiori; il più delle volte l'esordio è graduale e preceduto da sintomi prodromici di carattere perlopiù psicofisiologico. Per poter definire la presenza di un episodio depressivo maggiore devono essere rispettati cinque criteri:

- Criterio A: cinque o più sintomi devono essere presenti contemporaneamente durante un periodo di due settimane e caratterizzare un certo cambiamento rispetto al funzionamento pre-morboso (almeno due sintomi devono essere il primo o il secondo):
 - umore depresso, la maggior parte del giorno e quasi ogni giorno;
 - accentuata diminuzione di interesse o piacere per quasi tutte le attività, per la maggior parte del giorno, quasi ogni giorno;
 - significativa perdita o aumento di peso (superiore al 5% in un mese) o appetito;
 - carenza di energie e affaticamento quasi ogni giorno;
 - insonnia o ipersonnia quasi ogni giorno;
 - osservabile agitazione o rallentamento psicomotorio quasi ogni giorno;
 - sentimenti di colpevolezza e autosvalutazione inappropriati ed eccessivi quasi ogni giorno;
 - difficoltà di pensiero, concentrazione o indecisione quasi ogni giorno;
 - frequenti pensieri di morte, ideazione suicidaria senza specifico piano o un tentativo di suicidio o di un piano specifico per commetterlo.
- Criterio B: la sintomatologia provoca un disagio clinicamente significativo e un'alterazione nelle aree più importanti del funzionamento (sociale, lavorativa, scolastica, ecc.).
- Criterio C: si esclude la presenza di episodio depressivo maggiore se i sintomi sono riconducibili agli effetti fisiologici di una sostanza o di un'altra condizione medica.
- Criterio D: l'episodio non deve essere meglio spiegato da disturbi psicotici (es. schizofrenia, disturbo schizoaffettivo, disturbo schizofreniforme, disturbo delirante o altri).
- Criterio E: si deve escludere la presenza, nella storia clinica del paziente, di un

episodio maniacale o ipomaniacale.

Nella quinta edizione del DSM si sottolinea come la presenza di sintomi appartenenti al criterio A, in risposta a una perdita significativa o situazione critica (es. morte di una persona cara, disgrazie economiche, calamità naturali, gravi patologie), possano essere comprensibili e appropriati, ma la presenza di un episodio depressivo in aggiunta alla normale risposta di perdita deve essere valutata con estrema attenzione; termini appropriati per descrivere una normale risposta a certi eventi possono essere demoralizzazione e lutto. A completamento della diagnosi sono stati inseriti ulteriori specificatori di gravità e decorso: lieve, moderato, grave, con sintomi psicotici, in remissione parziale, in remissione completa, non specificato; altri specificatori prevedono la presenza di: disagio ansioso, caratteristiche miste, caratteristiche melanconiche, caratteristiche atipiche, caratteristiche psicotiche congruenti all'umore o non congruenti all'umore, catatonia, esordio nel *peri-partum*, andamento stagionale. Oltre al DDM, nella stessa sezione del DSM-5 troviamo anche altre tipologie di disturbi depressivi monopolari, che si differenziano per gravità, durata, andamento temporale ed eziologia, come il disturbo depressivo persistente (distimia), il disturbo disforico premestruale e il disturbo da disregolazione dell'umore dirompente, oltre alle categorie "altro specificato" e "non specificato" che permettono la diagnosi in individui che non soddisfano i precisi criteri per i disturbi di base (Uher, Payne, Pavlova & Perlis, 2014). Nella classificazione *dell'International Classification of Mental Disease* – 11 la depressione maggiore viene inserita all'interno dei disturbi dell'umore come "disturbo depressivo ricorrente". I criteri diagnostici e la sintomatologia sono molto simili a quelli proposti nel DSM-5, senza sostanziali differenze tra i due manuali di riferimento principali.

2. Storia del concetto di depressione

Nel corso della storia il concetto di depressione si è evoluto e modificato, ma fin dall'antichità si possono trovare vari riferimenti a quelli che noi oggi definiamo come pensieri e comportamenti depressivi, all'interno di scritti filosofici e di altra letteratura (Rouillon, 2005). Tutto ciò che riconduceva alla sintomatologia depressiva veniva inizialmente interpretato in chiave religiosa (nei papiri egiziani, nei miti babilonesi, nella Bibbia, ecc.) e altamente demonizzato (Rouillon, 2005). Nel mondo filosofico il

concetto di depressione fu trattato da molti dei più grandi pensatori della storia, alcuni dei quali contribuirono ad una radicale evoluzione, tra cui; Aristotele, Cartesio, Schopenhauer, Platone, Voltaire, Leibniz, Kant, Diderot, Kierkegaard (Giraldi, 2017). Già ai tempi di Ippocrate si parlò di melanconia, concetto che si ritrova anche nella medicina Galenica e nel Medioevo, caratterizzato da un'accezione molto più ampia rispetto a come si delineò in tempi successivi, con il quale ci si riferiva a tutte le forme di "pazzia silenziosa", connesso alla teoria umorale della causalità (Giraldi, 2017). La teoria umorale di Ippocrate fu una delle prime spiegazioni sistematiche delle malattie mentali e sosteneva che la salute mentale e fisica dipendevano dall'equilibrio di quattro umori: sangue, flemma, bile gialla e bile nera; la depressione (o melanconia) era attribuita ad un eccesso di bile nera (Giraldi, 2017). Al concetto di melanconia venne successivamente associato un significato più aderente all'idea moderna di malinconia e disperazione, si pensi all'opera di Richard Burton, *The Anatomy of Melancholy* (1621) (Paykel, 2008).

Alla fine del XIX secolo alcuni filosofi iniziarono ad interessarsi dell'emergente disciplina della psicologia, analizzando il tema della sofferenza psicologica in chiave differente, si pensi a Théodule Ribot e Carl Jaspers (autore del libro *Psicopatologia generale* nel 1913) (Paykel, 2008). Quindi, in questo periodo storico inizia a comparire il termine depressione, che sostituisce la diagnosi di melanconia e indica uno stato di profonda tristezza (Paykel, 2008). Nel 1883 si attribuisce a Emil Kraepelin, psichiatra tedesco (1856-1926), il merito di aver delineato le basi dei moderni sistemi di classificazione dei disturbi psichiatrici; all'interno della sua classificazione compare la categoria definita "*maniaco-depressiva*", comprendente tutte le tipologie di mania e di depressione, oltre che di mania alternata a depressione (Paykel, 2008). Questo sistema viene presentato nell'opera *Compendio di psichiatria* (1883) e ha rappresentato per decenni il punto di riferimento della nosologia psichiatrica, fintanto che, ancora oggi, permangono le sue tracce nei principali sistemi diagnostici (ICD e DSM) (Paykel, 2008). La *psicosi maniaco-depressiva* viene così distinta dalla *dementia precox* (in seguito rinominata da Bleuler come "schizofrenia") e le malattie mentali vengono suddivise in disturbi endogeni (dovuti a cause organiche) e in disturbi esogeni (dovuti a cause esterne all'organismo) (Hoff, 1994), proponendo quindi un modello di classificazione di tipo medico e basato su eziologia organica (Paykel, 2008).

Nello stesso periodo, in opposizione a questo approccio, si sviluppa quello della psicoanalisi, in cui Sigmund Freud (1856-1939) e Karl Abraham (1877-1925) teorizzarono che all'origine della depressione vi fossero perdite reali o simboliche di un oggetto d'amore (Paykel, 2008). In questa seconda visione si torna quindi a sostenere che alla base della depressione vi sia un semplice disagio psichico, piuttosto che delle motivazioni biologiche come tentava di dimostrare Kraepelin (Paykel, 2008).

Sarà soltanto a partire dagli anni 80 del secolo scorso, grazie alla progressiva evoluzione della scienza psichiatrica, la quale torna ad avvicinarsi alla medicina empirica, che alla base di queste diagnosi non si cercheranno più semplici interpretazioni, ma riscontri oggettivi e scientificamente validi (Möller et al., 2015). Nell'epoca moderna il concetto di depressione viene riportato nei due sistemi di classificazione ufficiali, ICD e DSM, ed è intesa come una sindrome clinica con precisi criteri diagnostici (specificati nel paragrafo precedente nella versione più recente). Queste classificazioni hanno subito delle modifiche nel corso della storia, adattandosi alle continue scoperte scientifiche; infatti, il DSM conta cinque edizioni dal 1952 al 2013. Le prime due edizioni, DSM-I (1952) e DSM-II (1968), erano basate su un approccio psicoanalitico e psicodinamico e presentavano numerose criticità in termini di arbitrarietà e incoerenza tra le diagnosi (Möller et al., 2015). In queste edizioni del manuale si sosteneva che le reazioni *maniaco-depressive* avessero una causa psicogena piuttosto che organica (Kim & Park, 2020).

Una grande svolta avviene con la pubblicazione del DSM-III nel 1980 in cui i disturbi mentali vengono classificati dal punto di vista categoriale, tramite un approccio descrittivo e quantitativo, che individua precisi criteri diagnostici di esclusione ed inclusione (Möller et al., 2015). Infatti, si trovano qui una serie di criteri diagnostici per il disturbo depressivo maggiore, tra cui: perdita di interesse e piacere nello svolgimento di attività, umore disforico, diminuzione o aumento di peso, alterazioni del sonno, agitazione o rallentamento psicomotorio, perdita di energia, scarsa concentrazione, senso di inutilità e ideazioni o tentativi suicidari (Kim & Park, 2020).

Nel DSM-IV (1994) si mantiene un simile approccio, con la volontà di rafforzare ulteriormente la considerazione della scienza psichiatrica come un settore della biomedicina (Kim & Park, 2020). Il tentativo di una svolta avvenne con l'ultima edizione, il DSM-5 (2013), che ha comunque preservato un sistema di classificazione

categoriale e descrittivo, non introducendo un sistema dimensionale e un approccio più neurobiologico come nei piani originari (Kim & Park, 2020). Ciò nonostante, sono stati inseriti degli elementi che richiamano un approccio più dimensionale, quali gli specificatori trans nosologici e la possibilità di compiere valutazioni dimensionali e di gravità; queste ultime potrebbero rivelarsi utili per delineare profili diagnostici sempre più individualizzati, facilitando di conseguenza la stesura di piani terapeutici altrettanto personalizzati (Möller et al., 2015). Inoltre, nel 2022, in versione italiana nel 2023, è stato pubblicato il DSM-5-TR (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, Text Revision*) la prima revisione del DSM-5, con l'obiettivo di aggiornare il manuale sulla base della più recente letteratura. Sono stati introdotti diversi cambiamenti, come l'inserimento di categorie diagnostiche, aggiornamenti nella terminologia e una integrale revisione del testo, per renderlo consono ai principi di equità, inclusione e non stigmatizzazione (First et al., 2022).

Nonostante i cambiamenti avvenuti nel tempo e la sua indiscutibile utilità è evidente che un sistema diagnostico di questo tipo presenti ancora una serie di criticità, tra cui: la medicalizzazione di normali condizioni ed esperienze psichiche e il conseguente etichettamento di soggetti che potrebbero fare a meno di un trattamento psichiatrico; la rigidità statistica e dei cut-off per le diagnosi, elemento che può portare a situazioni in cui soggetti con sintomi simili ricevono diagnosi differenti a seconda del numero di criteri soddisfatti (Biondi et al., 2014); è stato abbandonato il sistema multi assiale, che permetteva di valutare diversi aspetti della vita del paziente e, secondo alcuni esperti, poteva quindi fornire una visione più completa del loro stato mentale (Mazzi, 2012); alcuni critici sostengono che certe decisioni prese dai membri del comitato che si è occupato di redigere il DSM-5 potrebbero essere state influenzate dall'industria farmaceutica, ad esempio per quanto riguarda il numero di disturbi elencati, oppure da conflitti di interesse di carattere intellettuale; l'abbassamento di alcune soglie diagnostiche, tra cui anche quelle per la depressione, secondo alcuni studiosi introdurrebbe il rischio di "false epidemie"; infine, rispetto alla solidità di altri settori medici, permangono diverse critiche circa il livello di scientificità delle diagnosi compiute tramite il DSM-5 (Nonnino & Magrini, 2013).

L'insieme di queste criticità riguardanti il DSM e, in generale, i sistemi diagnostici basati su segni e sintomi, fanno sì che questi non rispecchino l'effettiva complessità

neurobiologica e comportamentale dei disturbi mentali, ostacolando la ricerca sull'eziologia e la patofisiologia (Cuthbert & Insel, 2013).

È proprio a partire da questi presupposti che il *National Institute of Mental Health* (NIMH) ha ideato, nel 2009, il *Research Domain Criteria* (RDoC), un nuovo approccio di ricerca per indagare e classificare i disturbi mentali, mediante uno studio dimensionale ed integrato degli stessi e del contesto in cui si sviluppano (Woody & Gibb, 2015). La dichiarazione ufficiale dell'obiettivo del RDoC potrebbe far sembrare che il NIMH volesse introdurre una nuova classificazione completa dei disturbi mentali, in realtà l'intento era quello di stimolare la ricerca, per convalidare nuove dimensioni della psicopatologia basate su dati neurobiologici e comportamentali, andando oltre quanto proposto dalle categorie diagnostiche allora utilizzate (Woody & Gibb, 2015). Il RDoC si propone come un *framework* per esplorare nuovi approcci alla ricerca psicopatologica e il fine ultimo è accumulare evidenze scientifiche che possano guidare future revisioni dei sistemi diagnostici, mirando a diagnosi e trattamenti (di prevenzione e cura) più precisi, basati sui progressi negli ambiti della genetica, delle neuroscienze e delle scienze comportamentali (Cuthbert, 2014). Prendendo ad esempio gli studi clinici sulla depressione maggiore, questi sono caratterizzati da una certa complessità, dovuta dal fatto che il suddetto disturbo coinvolge numerosi meccanismi, quali: disfunzione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, della ricompensa cerebrale, dei circuiti di regolazione delle emozioni, dei sistemi dei neurotrasmettitori modulatori, dei sistemi cognitivi e dei segni epigenetici (Cuthbert & Isola, 2013). L'approccio del RDoC andrà quindi a considerare tutte queste componenti, perché ha lo scopo di analizzare i disturbi mentali in modo traslazionale, discostandosi dalla visione tradizionale che vede solo un complesso di sintomi (Cuthbert & Isola, 2013).

Il RDoC prevede due fasi: la prima consiste nell'individuare le funzioni comportamentali fondamentali del cervello e specificare i sistemi neurali inerenti ad esse (Cuthbert & Isola, 2013). Nella seconda fase si analizza la psicopatologia sulla base della tipologia e del grado di disfunzioni in sistemi specifici che la caratterizzano (Cuthbert & Isola, 2013).

Il gruppo di esperti del NIMH ha quindi definito uno schema gerarchico, con le dimensioni specifiche, ovvero le dimensioni psicologiche o biologiche, poste all'interno di cinque domini principali di funzionamento (Cuthbert & Isola, 2013). Le dimensioni

vengono analizzate lungo un *continuum* che va da normale a patologico; rappresentano dei *costrutti* e saranno, in quanto tali, sempre sottoposte a revisione (Cuthbert & Isola, 2013). A partire dal 2012 il RDoC è rappresentato da una matrice formata da sei domini, che sono: sistemi di valenza negativa (in risposta alle circostanze avverse), sistemi di valenza positiva, sistemi cognitivi, sistemi per i processi sociali, sistemi di *arousal* o modulatori e sistemi sensomotori (NIMH, n.d.). Ogni dominio è stato studiato da un *workshop*, che si è occupato di inserire le dimensioni al suo interno, verificando che ci fosse una prova di un circuito o sistema neurale che avesse un ruolo predominante nell'esercizio della sua funzione (NIMH, n.d.). Ogni dominio, con i suoi rispettivi costrutti, può essere valutato secondo varie classi di misurazione dette "Unità di analisi", queste sono rispettivamente: geni, molecole, cellule, circuiti cerebrali e a seguire quelli che possono essere considerati come gli output del circuito, ovvero comportamento, risposte fisiologiche ed esperienza autoriferita (Pacheco et al., 2022). A queste si aggiungono altre dimensioni considerate fondamentali, ovvero le traiettorie di sviluppo e gli effetti ambientali; questo perché, fin dal concepimento, in tutte le fasi della vita, le influenze esterne sono considerate di forte rilevanza per lo sviluppo delle malattie mentali, oggi considerate in una buona percentuale come disturbi dello sviluppo neurologico e della maturazione del sistema nervoso (Pacheco et al., 2022). È bene ricordare che la matrice RDoC con i domini, i costrutti e le unità di analisi appena descritte è una struttura dinamica ed è stata creata per stare al passo con le ricerche emergenti; pertanto, sarà progressivamente soggetta a cambiamenti (NIMH, n.d.).

Per comprendere l'utilità di questo approccio si pensi alla sua applicazione in relazione al Disturbo Depressivo Maggiore (DDM); infatti, l'episodio depressivo maggiore, utilizzando i criteri del DSM, può essere diagnosticato in presenza di oltre 200 combinazioni di sintomi, e anche quando il DDM è stato suddiviso in gruppi, in base a diverse tipologie di sintomi, questi fenotipi clinici non si sono dimostrati efficaci predittori di un esito positivo del trattamento selezionato (Kennedy & Ceniti, 2018). In tal senso, il modello RDoC può essere utile per rappresentare sia simili fenotipi tra diversi disturbi, che l'eterogeneità fenotipica all'interno di un disturbo come il DDM, che può essere studiato mediante le diverse unità di analisi della matrice (Kennedy & Ceniti, 2018). Ad esempio, una difficoltà che si incontra utilizzando una diagnosi

categoriale è l'alta comorbidità tra depressione e disturbi d'ansia, ovvero la cosiddetta depressione ansiosa; si stima che circa il 45-67% dei pazienti con Disturbo Depressivo Maggiore abbia una comorbidità con almeno un disturbo d'ansia e che il 30-63% dei pazienti con disturbo d'ansia rispettino i criteri per il DDM (Choi, Kim, & Jeon, 2020). Studiando questi disturbi con il modello RDoC emergono però delle differenze rilevanti tra depressione ansiosa e non ansiosa; ad esempio, a livello neurobiologico diversi studi mostrano una disfunzione maggiore dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene nella depressione ansiosa (Choi, Kim, & Jeon, 2020). Altre caratteristiche riconducibili alla depressione ansiosa sono: prevalenza nel genere femminile, maggiore gravità della sintomatologia, maggiore rischio suicidario e maggiore resistenza ai trattamenti (Choi, Kim, & Jeon, 2020).

3.Eziologia e patogenesi della depressione

Rispetto all'eziologia del DDM non c'è un consenso unanime e non può essere spiegato da una singola causa; al contrario, è stato correlato a diversi fattori che entrano in interazione e contribuiscono allo sviluppo del disturbo (Dean & Keshavan, 2017). Lo stesso discorso riguarda i molteplici meccanismi patofisiologici che possono essere coinvolti, quali: un'alterazione o un difetto nella neurotrasmissione o nei circuiti cerebrali responsabili della regolazione dell'umore, del piacere, della ricompensa o delle funzioni esecutive, anomalie dell'asse HPA coinvolte nello stress cronico, infiammazione (Dean & Keshavan, 2017). Inoltre, le ricerche hanno evidenziato che anche i fattori psicologici influenzano lo sviluppo del sistema nervoso, determinando una predisposizione biologica alla depressione, così come i fattori biologici possono contribuire allo sviluppo di disturbi psicologici (Dean & Keshavan, 2017). Nonostante la possibilità che esistano differenti meccanismi eziologici e patofisiologici alla base dei diversi sottotipi di depressione, appare comunque più vantaggioso considerarla come una sindrome integrata, in cui tali fattori agiscono e si influenzano a vicenda all'interno di una matrice, come illustrato dal modello RDoC (Dean & Keshavan, 2017).

Nel corso degli anni, su tali disfunzioni sono state avanzate diverse ipotesi eziologiche e patofisiologiche, tali da poter descrivere la depressione maggiore come un disturbo complesso ed eterogeneo, influenzato da più fattori e che può essere il medesimo risultato derivante però da percorsi causali molto differenti (Sullivan, Neale & Kendler,

2000). Inoltre, tutti i meccanismi eziologici e patofisiologici ipotizzati all'origine della depressione non sono caratteristici esclusivamente del citato disturbo, ma possono accomunare diverse condizioni psichiatriche. Ad esempio, come accennato in precedenza, c'è un vasto accordo in letteratura sul fatto che la depressione maggiore DDM sia altamente in comorbidità con l'ansia, nello specifico con il disturbo d'ansia generalizzato (*Generalized Anxiety Disorder*, GAD): intorno al 60% degli individui con DDM riporta una storia di uno o più disturbi d'ansia e in circa un terzo dei casi il GAD precede l'insorgenza di DDM, così come in un terzo dei casi il DDM precede il GAD (Flint & Kendler, 2014). Un'altra comorbidità prevalente in individui con DDM è quella dei disturbi da abuso di sostanze, in cui la percentuale maggiore si esprime con il disturbo da abuso di alcol (Hunt et al., 2020). Anche in questo caso la situazione porta a riflettere sulla necessità di nuove ricerche, che portino ad un miglioramento delle conoscenze e di conseguenza degli interventi sia preventivi che terapeutici in persone con DDM e comorbidità (Hunt et al., 2020).

Sulla base di queste considerazioni si espongono di seguito una serie di ipotesi e teorie emerse negli anni, le quali dovranno poi essere considerate non singolarmente, ma in maniera integrata.

1.3.1. Fattori genetici

Le recenti scoperte nel campo nella genetica psichiatrica, anche grazie ai continui sviluppi tecnologici, hanno contribuito a far luce sull'eziologia di alcune condizioni psichiatriche, permettendo di individuare associazioni tra varianti genetiche che aumentano il rischio di sviluppare tali disturbi; nonostante la notevole difficoltà, si è cercato di indagare il ruolo della genetica anche nel DDM (Hyman, 2014). La genetica molecolare, oltre agli studi sui singoli geni, si è anche focalizzata sull'ereditabilità della malattia psichiatrica (ovvero la porzione di varianza fenotipica spiegata dai geni) e di conseguenza sull'architettura genetica della malattia; infatti, si può fare la stima della porzione comune ereditaria di un tratto di malattia considerando il grado di condivisione di polimorfismi a singolo nucleotide (*single nucleotide polymorphisms*, SNP) tra i casi di malattia (Geshwind & Flint, 2015). Si evidenzia quindi, come il contributo genetico derivi in parte da varianti comuni (molte centinaia di geni) in un gran numero di loci, che singolarmente esercitano solo un piccolo effetto sul rischio di malattia: questa

componente del rischio di depressione è quindi poligenica (Geshwind & Flint, 2015). Tuttavia, l'ereditabilità data dai SNP non è sufficiente a spiegare tutta l'ereditabilità additiva stimata, è quindi necessario considerare anche altri fattori contribuenti (Geshwind & Flint, 2015).

Tramite una metanalisi di associazione genomica condotta nel 2018 (Wray et al.) sono stati individuati 44 loci indipendenti e significativi; questi risultati sono stati associati a caratteristiche cliniche del DDM e collegati ad aree cerebrali che presentavano differenze anatomiche nei diversi casi. In questo modo è stato possibile individuare delle relazioni che legano un certo livello di rischio genetico per la depressione (che differisce tra gli individui) e altri fattori come il livello di istruzione o la schizofrenia (Wray et al., 2018).

In ogni caso, grazie agli studi sui gemelli e ai test di ereditabilità basati su SNP dei campioni utilizzati per l'associazione *genome-wide* (GWA), si è evidenziata la possibilità di individuare fattori genetici sullo sviluppo della depressione maggiore (Flint & Kendler, 2014). Questi studi aprono due scenari differenti: il primo è che i fattori genetici ipotizzati siano minori di quanto previsto, il secondo è che il disturbo depressivo sia altamente eterogeneo (Flint & Kendler, 2014). Infatti, sintomi simili possono essere ricondotti a diversi disturbi, così come lo stesso disturbo può essere caratterizzato da sintomi e percorsi causativi molto differenti (Flint & Kendler, 2014). Questo può dipendere anche dall'interazione tra diverse variabili eziologiche e meccanismi patofisiologici che si influenzano a vicenda; ad esempio, si può osservare nella vita di un individuo l'interazione tra eventi ambientali precipitanti, che innescano la depressione maggiore, in modi e tempi differenti rispetto ad altri individui con lo stesso disturbo, a seconda della suscettibilità genetica preesistente nel soggetto (Flint & Kendler, 2014).

Inoltre, alcuni studi epidemiologici hanno rilevato un maggiore tasso di prevalenza della depressione tra la popolazione femminile rispetto a quella maschile; questo ha portato i ricercatori genetici ad esaminare se l'ereditabilità del disturbo potesse essere influenzata dal sesso della persona e se specifici fattori genetici possano impattare sul rischio di depressione maggiore in misura differente negli uomini e nelle donne (Flint & Kendler, 2014). È emerso che la depressione è maggiormente ereditabile nelle donne e diversi studi hanno individuato effetti genetici sesso-specifici, nonostante un'ingente porzione

di fattori di rischio genetici siano condivisi tra i due sessi (Flint & Kendler, 2014). Tuttavia, altre teorie hanno cercato di spiegare questa maggiore prevalenza della depressione delle donne e sono stati ipotizzati differenti fattori non di tipo genetico, tra i quali: maggiore esposizione o aumentata risposta allo stress quotidiano (spesso c'è la necessità di conciliare lavoro, impegni domestici e gestione dei figli), livelli più elevati di monoamminossidasi, più alti tassi di disfunzione tiroidea, cambiamenti endocrini che si verificano con le mestruazioni e durante la menopausa (Favaro & Sambataro, 2021). Attualmente si stima che l'ereditarietà contribuisca in una buona percentuale (alcuni studi ipotizzano intorno al 40%) all'eziologia della depressione, il che spiegherebbe la maggiore incidenza di tra i familiari di primo grado dei pazienti che ne sono affetti (Favaro & Sambataro, 2021). Questa conclusione è supportata dagli studi sui gemelli identici, che mostrano un alto tasso di concordanza (Favaro & Sambataro, 2021). Inoltre, questi fattori genetici potrebbero anche influenzare una modalità di risposte depressive ad eventi avversi, giocando un ruolo chiave nello sviluppo di strategie di *coping* (Favaro & Sambataro, 2021).

All'interno di tutti questi studi è necessario considerare un elemento fondamentale, ovvero che il coinvolgimento di un ingente numero di geni combinato con l'eterogeneità della depressione porta ad un'aumentata necessità, rispetto a studi su altre condizioni patologiche, di soggetti da analizzare per poter trovare associazioni genetiche significative (Hyman, 2014). Concludendo, sebbene esistano consistenti evidenze circa un possibile contributo genetico significativo alla predisposizione per la depressione maggiore, è necessario porsi con cautela nei confronti di questi risultati; senza dubbio la ricerca in questo ambito deve essere ampliata e approfondita. Attualmente la genetica non ricopre un primato rispetto ad altre teorie eziologiche della depressione maggiore (Flint & Kendler, 2014).

1.3.2. Sistemi monoaminergici e ruolo del glutammato

Dagli anni Settanta del secolo scorso la depressione è stata riconosciuta come un fenomeno biochimico e da allora tra i fattori eziologici e patofisiologici che si ipotizzano essere alla base del disturbo depressivo maggiore, uno dei più accreditati è l'alterazione di uno o più neurotrasmettitori monoaminici; in particolare noradrenalina (NE), dopamina (DA) e serotonina (5-HT) poiché giocano un ruolo essenziale nella

regolazione di molti aspetti della sfera emotiva che influiscono sulla depressione (Jiang et al., 2022). In linea generale la dopamina è coinvolta nei sistemi di ricompensa e motivazione, la serotonina nei sistemi di punizione e la noradrenalina nelle risposte di *fight or flight* in relazione ad eventi stressanti (Jiang et al., 2022). Secondo questa ipotesi la depressione dipenderebbe da una carente attività monoaminergica cerebrale, motivo per cui i farmaci che si sono dimostrati efficaci nel trattamento vanno proprio a compensare questa carenza tramite differenti meccanismi (Elhwuegi, 2004). Questo può avvenire mediante il blocco della ricaptazione della monoamina dalle sinapsi, l'inibizione del metabolismo intraneurale della monoamina o il blocco degli auto/etero recettori inibitori presinaptici (Elhwuegi, 2004). L'aumento acuto della quantità di monoamine nelle sinapsi ha come conseguenza la desensibilizzazione degli auto/etero recettori inibitori dei sistemi monoaminergici a lungo termine, meccanismo che porta ad un aumento dell'attività monoaminergica centrale, punto chiave della risposta terapeutica (Elhwuegi, 2004).

Nello specifico, i metaboliti della serotonina risultano ridotti in pazienti con DDM e alcuni farmaci utilizzati nella terapia, come gli antidepressivi triciclici (TCA), gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) o gli inibitori della ricaptazione della serotonina-adrenalina (SNRI) portano ad un aumento dei livelli di serotonina nel cervello (Dean & Keshevan, 2017). Inoltre, è stato osservato che la riduzione dei livelli di triptofano, amminoacido essenziale per la sintesi di 5-HT, può causare sintomi depressivi in pazienti che hanno avuto successo nel trattamento con antidepressivi, anche se non ha alcun impatto sui pazienti non sottoposti a trattamento (Dean & Keshevan, 2017). Questo suggerisce che un aumento dei livelli di 5-HT sia necessario per l'efficacia dei farmaci antidepressivi, nonostante una semplice carenza di questo neurotrasmettitore non sia sufficiente a scatenare sintomi depressivi (Dean & Keshevan, 2017). Allo stato depressivo si possono inoltre ricondurre alcune anomalie genetiche, legate ad un'alterata trasmissione serotoninergica, che potrebbero aumentare la vulnerabilità al disturbo, a causa dell'ipotizzata compromissione nella regolazione affettiva (Dean & Keshevan, 2017).

Secondo questa ipotesi anche la noradrenalina è coinvolta nei meccanismi di regolazione dell'umore; infatti, vengono usati come antidepressivi farmaci che inibiscono la sua ricaptazione, come TCA, SNRI, NDRI e che aumentano la sua

secrezione, come la mirtazapina (Dean & Keshevan, 2017). Il sistema noradrenergico è correlato al sistema neuroendocrino e immunitario, e si ipotizza che lo stress cronico possa causarne un'alterazione; per esempio, aumentando nel *locus coeruleus* l'attività dell'enzima che sintetizza la NA (la tirosina idrossilasi), oppure provocando nell'ipotalamo una maggiore secrezione dell'ormone di rilascio della corticotropina (*corticotropin-releasing hormone, CRH*), che porta la ghiandola pituitaria a rilasciare l'ormone Adrenocorticotropo (*Adrenocorticotropic Hormone, ACTH*), che infine provocherà il rilascio di NE e cortisolo da parte della ghiandola surrenale (Dean & Keshevan, 2017).

Sebbene le teorie tradizionali abbiano posto l'accento sulla carenza di serotonina o noradrenalina come fattori causali della depressione, le numerose ricerche condotte negli anni hanno successivamente dimostrato che anche la disfunzione dopaminergica è fondamentale per comprendere i meccanismi alla base della depressione e sviluppare trattamenti efficaci (Dean & Keshevan, 2017). In particolare, si ipotizza un'alterata funzionalità del percorso mesolimbico, responsabile dei sistemi di ricompensa e motivazione e costituito dai neuroni dopaminergici, che agiscono maggiormente dall'area tegmentale ventrale (VTA) al *nucleus accumbens*; nello specifico, ci sarebbe una *down-regulation* del sistema DA (Dean & Keshevan, 2017).

A supporto di questa ipotesi ci sono alcune evidenze quali il fatto che certi sintomi centrali nel disturbo depressivo (es. anedonia, mancanza di motivazione, rallentamento psicomotorio) possono essere collegati a disfunzioni del sistema ricompensa/motivazione, oppure il fatto che certe condizioni neurologiche, che riducono la produzione di DA, possono portare a manifestazioni depressive, come spesso si osserva in pazienti con morbo di Parkinson (Belujon & Grace, 2017). Inoltre, anche l'uso di antidepressivi, come il bupropione, che aumentano la DA nel cervello perché inibiscono la sua ricaptazione, supportano indirettamente l'ipotesi del coinvolgimento di essa nei meccanismi di regolazione dell'umore (Dean & Keshevan, 2017).

Studi recenti sostengono che complice della disfunzione della via dopaminergica mesolimbica può essere anche lo stress cronico, poiché in tali condizioni si eleva il livello di cortisolo, il quale influisce sui livelli di DA (Leggio et al., 2013). I neuroni dopaminergici dell'area tegmentale ventrale detengono un ruolo chiave nella

regolazione delle risposte allo stress, mentre l'attività dei neuroni dopaminergici mesolimbici influisce sulla suscettibilità e la resilienza allo stress cronico (Leggio et al., 2013). Nello stress e nella depressione, sia l'espressione che la funzione del recettore della dopamina D3 risultano sottoregolate e lo scopo dei trattamenti antidepressivi di tipo farmacologico è invertire questa linea di cambiamento, il che suggerisce che una maggiore neurotrasmissione dopaminergica attraverso il recettore della dopamina D3, svolga un ruolo nei processi di adattamento associati all'efficacia degli antidepressivi (Leggio et al., 2013). Farmaci come aripiprazolo e cariprazina fungono da antidepressivi grazie all'attività agonista parziale sui recettori della dopamina D3 (Leggio et al., 2013). Responsabile dell'espressione del recettore D3 in alcune aree cerebrali è il fattore neurotrofico di derivazione cerebrale (*Brain Derived Neurotrophic Factor*, BDNF) (Leggio et al., 2013). Quest'ultimo è una neurotrofina, che ha tra le sue funzioni principali il controllo dello sviluppo neuronale e gliale, la neuroprotezione e la differenziazione di neuroni e sinapsi; ricopre quindi un ruolo chiave nella neuroplasticità (Kowiansky et al., 2017). Il motivo per cui alcuni trattamenti antidepressivi stimolano l'induzione del BDNF è che, grazie a diversi studi, si osserva il coinvolgimento di questa neurotrofina, la quale presenta livelli sierici ridotti in pazienti con depressione maggiore, elemento a cui si accompagna una minore neuroplasticità (Polyakova et al., 2015).

Chiaramente, il ruolo delle monoamine nella depressione dovrà essere integrato a modelli neurobiologici molto più complessi di quelli originariamente ipotizzati, questi sistemi di neurotrasmettitori dovranno essere considerati come integralmente interconnessi e, anche dal punto di vista terapeutico, non è sufficiente alzare i livelli di neurotrasmettitori delle monoamine per avere risultati a lungo termine (Albert, 2019). L'effetto principale dei trattamenti farmacologici deriva infatti dalla loro capacità di sfruttare la cosiddetta neuroplasticità correttiva, permettendo di riprogrammare i comportamenti disadattivi e raggiungere una remissione duratura del disturbo (Albert, 2019).

Anche il glutammato, che nel sistema nervoso assume il ruolo di neurotrasmettitore eccitatorio, è coinvolto nella regolazione dell'umore ed è stato considerato nello sviluppo di farmaci antidepressivi, chiamati modulatori del recettore del glutammato (Lee et al., 2022). Tra questa categoria di farmaci troviamo anche la ketamina, che si è

scoperto avere un rapido effetto antidepressivo poiché, grazie al suo ruolo da antagonista del recettore N-metil-D-aspartato (NMDA) del glutammato, ne aumenta i livelli e ne favorisce il legame ai recettori AMPA (acido α -ammino-3-idrossi-5-metil-4-isoxazolo propionico) (Dean et al., 2021). Questi ultimi a loro volta producono dei secondi messaggeri che, insieme all'aumento del BDNF nei neuroni piramidali ippocampali, aumentano la neuroplasticità (Dean & Keshevan, 2017). Nonostante i risultati in questo campo permangano sotto certi aspetti ancora incoerenti, complessivamente si potrebbe parlare di una diminuzione dei livelli di glutammato nelle regioni frontali del cervello di pazienti con depressione; anche se, in alcuni casi, si osserva un elevato metabolismo del glutammato nelle aree sottocorticali (Dean et al., 2021).

A tal proposito, la *Food and Drug Administration* (FDA) nel 2019 e l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) nel 2021, hanno annunciato l'approvazione del farmaco Spravato spray nasale: si tratta dell'esketamina, l'enantiomero S della ketamina, che, in combinazione con un altro antidepressivo orale, può essere utilizzato per il trattamento acuto a breve termine della depressione maggiore resistente in pazienti adulti (FDA, 2019). Il suo utilizzo è considerato opportuno quando, secondo il giudizio clinico, si è in presenza di un'emergenza psichiatrica e, considerati i potenziali rischi avversi, quali sedazione, dissociazione, uso e abuso improprio, il medicinale deve essere assunto nell'ambito di una strategia di mitigazione del rischio (REMS) (FDA, 2019).

1.3.3. *Ruolo dell'asse HPA e meccanismi di regolazione dello stress*

L'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (*Hypothalamic-Pituitary-Adrenal*, HPA) è un sistema neuroendocrino attivato dallo stress e, nonostante i meccanismi non siano ancora oggi del tutto chiari, si osservano delle alterazioni in condizioni di stress cronico e disturbi psichiatrici (Karin et al., 2020). La risposta che l'asse HPA fornisce per permettere di fronteggiare lo stress è la secrezione di cortisolo, un ormone della categoria dei glucocorticoidi che ha recettori nella maggior parte dei tipi di cellule ed influisce su metabolismo, immunità e comportamento (Karin et al., 2020). Nello specifico, l'asse HPA agisce mediante una cascata di ormoni; lo stress causa la secrezione di CRH dall'ipotalamo, che porta alla secrezione di ACTH da parte delle cellule corticotrope pituitarie, che a sua volta causa la secrezione di cortisolo da parte della corteccia

surrenale (Karin et al., 2020). Nel sistema HPA il cortisolo interviene come principale mediatore di un meccanismo di *feedback* negativo; infatti, regola la secrezione di ACHT da parte dell'ipofisi anteriore e di CRH a livello dell'ipotalamo (Frodl & O'Keane, 2013). Questa regolazione avviene attraverso l'interazione del cortisolo con specifici recettori situati nell'ipotalamo e nell'ippocampo, entrambe aree fondamentali per il controllo delle risposte endocrine e dello stress (Frodl & O'Keane, 2013). In questo modo il cortisolo funge da elemento chiave per modulare l'attività dell'asse HPA, prevenendo un'eccessiva stimolazione e contribuendo al mantenimento dell'omeostasi (Frodl & O'Keane, 2013). Quindi, il funzionamento fisiologico subisce delle alterazioni, atte a fronteggiare situazioni di stress acuto, per tornare successivamente all'omeostasi di base, seguendo un processo chiamato allostasi; queste risposte sono necessarie ai fini dell'adattamento ai cambiamenti dell'ambiente circostante (Frodl & O'Keane, 2013). Tuttavia, accade che gli *stressor* siano eccessivi oppure che i sistemi di risposta allo stress non funzionino correttamente: in questi casi viene ostacolato il ritorno allo stato omeostatico, che comporta una serie di conseguenze nei sistemi neuroendocrini, cardiovascolari, immunitari e neurali, causate da quello che viene definito carico allostatico (Frodl & O'Keane, 2013).

Un'alterazione del sistema HPA è caratteristica di differenti condizioni fisiologiche e patologiche; infatti, è comune nei soggetti con DDM, nonostante non si riscontri in tutti i casi (Ceruso et al., 2020). Tradizionalmente il DDM viene associato ad un'iperattività dell'asse HPA, che comporta rilascio di cortisolo a soglie di stress inferiori alla norma, ipercortisolemia cronica e feedback inibitorio ridotto (Dean & Keshevan, 2017). Misurando l'alterazione dell'asse HPA tramite il test desametasone/CRH, che monitora per alcune ore cortisolo e ACHT, in pazienti con DDM emerge una ridotta secrezione di ACHT e un livello basale di cortisolo elevato, il che dimostra l'iperattività dell'asse HPA una volta rimossa l'inibizione del cortisolo (Frodl & O'Keane, 2013). Risultati simili si ottengono esaminando altre condizioni fisiologiche o patologiche come, ad esempio, la gravidanza o il disturbo da abuso di alcol, poiché caratterizzate da un'attivazione prolungata dell'asse HPA (Karin et al., 2020). Gli effetti dannosi dei glucocorticoidi sulle funzioni cognitive sono mediati dall'ippocampo e diversi studi sui ratti dimostrano che questo dipende dai loro effetti su plasticità sinaptica, riduzione della neurogenesi e, talvolta, atrofia neuronale e morte cellulare (Frodl & O'Keane,

2013).

Come anticipato, questa disregolazione dall'asse HPA non accomuna tutti i pazienti con diagnosi di DDM e diversi studiosi si sono impegnati ad indagare l'esistenza di eventuali mediatori tra questo tipo di disfunzione e il disturbo; ad esempio, Ceruso e colleghi (2020) mediante una metanalisi hanno studiato il possibile coinvolgimento dello stress in fasi precoci della vita (*early life Stress*, ELS). Si parla di ELS in presenza di qualsiasi episodio abusante, di natura sessuale, fisica o psicologica, di trascuratezza fisica o emotiva, o di eventi traumatici durante l'età infantile (Ceruso et al., 2020). Emerge che la presenza di disfunzioni dell'asse HPA caratterizzi pazienti con diagnosi di DDM in misura maggiore se c'è concomitanza di ELS. Lo stress (in particolare quello precoce) fungerebbe quindi da fattore scatenante per l'iperattività dell'asse HPA, la quale predisporrebbe un individuo ad essere più vulnerabile a patologie come il DDM (Ceruso et al., 2020). Lo stress può essere considerato come causa o fattore di rischio della depressione, piuttosto che come sintomo o conseguenza, anche tramite il suo effetto sull'asse HPA; nonostante ciò, questa disfunzione può accentuarsi ulteriormente in presenza del disturbo (Ceruso et al., 2020). Questa associazione DDM/ELS sembra essere ancora più diffusa nel sottogruppo depressione con sintomatologia ansiosa, nel quale la disregolazione dell'asse HPA risulta solitamente più marcata (Ceruso et al., 2020). Le influenze epigenetiche sull'asse HPA possono anche trasmettersi tra generazioni: uno studio ha evidenziato che l'abuso infantile subito dalle madri è associato a maggiore secrezione di cortisolo nei loro neonati (Frodl & O'Keane, 2013). Questo accade perché lo sviluppo del sistema HPA avviene a partire dalla vita intrauterina; madre e figlio condividono un asse CRH-ACTH-cortisolo comune, grazie alla produzione placentare di CRH, la quale aumenta in caso di stress della madre o del bambino (Kim et al., 2020). Inoltre, i neonati di madri sottoposte ad un eccessivo carico di stress tendono a presentare disturbi del sonno e minore reattività emotiva, allo stesso modo, successivamente alla nascita, poste condizioni favorevoli, si possono riequilibrare gli effetti negativi di un ambiente intrauterino dannoso (Kim et al., 2020). Un altro fattore da considerare, connesso all'alterazione del sistema HPA, come conseguenza dello stress precoce è il cambiamento del volume ippocampale, regione cerebrale fondamentale per la regolazione emotiva e la memoria; tramite studi di imaging strutturale si osserva un volume ippocampale inferiore del 4-6% nei pazienti

con DDM rispetto ai controlli sani (Frodl & O'Keane, 2013). Il ridotto volume dell'ippocampo potrebbe rappresentare un fattore di vulnerabilità alla depressione e nel corso di una condizione patologica depressiva a lungo termine questo processo potrebbe aggravarsi, portando ad un ulteriore restringimento dell'ippocampo (Frodl & O'Keane, 2013). Questo effetto potrebbe essere connesso allo stress prolungato e agli alti livelli di cortisolo che influiscono su neurogenesi e plasticità neuronale (Frodl & O'Keane, 2013). A loro volta, i cambiamenti strutturali del cervello contribuiscono alla persistenza e alla gravità del disturbo stesso (Frodl & O'Keane, 2013).

Chiaramente nello studiare il ruolo dello stress nella prima infanzia, del funzionamento dell'asse HPA e della struttura ippocampale è necessario tenere in considerazione numerosi fattori che interagiscono tra loro, non focalizzandosi sui singoli meccanismi, data la loro influenza reciproca. È evidente che le teorie considerate nel seguente paragrafo necessitano di essere ampliate per riflettere meglio la complessità degli effetti dello stress sul cervello. Un modello completo dovrebbe comprendere non solo le dinamiche della teoria HPA originale, ma anche i fattori genetici, epigenetici, il temperamento individuale e le variabili legate al momento in cui lo stress si verifica, per dare una visione più articolata e realistica di come influenzi il cervello nel corso della vita (Frodl & O'Keane, 2013).

Concludendo, l'ipotesi avanzata da diversi studiosi è che eventi di vita particolarmente stressanti dal punto di vista psicosociale, in particolare il maltrattamento infantile (Li, D'Arcy & Meng, 2015), possono essere determinanti nel favorire l'insorgenza del DDM; allo stesso modo, il disturbo può portare a difficoltà e fattori di stress ulteriori (Roland, 1997). In ogni caso, è fondamentale considerare che la relazione tra eventi stressanti e depressione non è universale, ma dipende fortemente dalle caratteristiche individuali preesistenti delle persone coinvolte e dal contesto sociale e ambientale in cui si trovano (Roland, 1997). La vulnerabilità o resilienza personale, così come il sostegno psicologico e sociale ricevuto, possono influenzare in modo significativo l'impatto degli eventi stressanti sulla salute mentale di un soggetto (Roland, 1997). Un esempio che aiuta a comprendere questa complessità di fattori in gioco, in aggiunta agli elementi già trattati in modo più approfondito, può essere l'influenza di un basso status socioeconomico sull'insorgenza e la persistenza del DDM (Lorant et al., 2003). Sembra infatti che vi siano disuguaglianze nella distribuzione del disturbo, con percentuali più

basse nei gruppi di status socioeconomico più elevato, il che indica la necessità di sviluppare delle strategie mirate ad affrontare le disuguaglianze sanitarie, come quella di focalizzarsi su prevenzione e riduzione della cronicità del DDM, con particolare attenzione agli strati socioeconomici più bassi (Lorant et al., 2003).

1.3.4. Fattori immunologici e infiammazione

Nello studio della fisiopatologia della depressione non si può fare a meno di considerare i processi di infiammazione e la disregolazione del sistema immunitario. Riallacciandoci al fattore dello stress cronico, che abbiamo visto essere centrale nel quadro depressivo, dalle recenti ricerche si osserva che un'altra delle sue conseguenze è l'attivazione di una risposta neuroinfiammatoria della microglia nel sistema nervoso centrale, che provoca il rilascio di elementi infiammatori come le citochine interleuchina-1 β (IL-1 β) e il fattore di necrosi tumorale- α (TNF α) (Leggio et al., 2013). La neuroinfiammazione contribuisce a bloccare la segnalazione delle neurotrofine, in particolare il percorso del BDNF e può provocare sia sintomi fisici legati alla malattia depressiva sia sofferenza emotiva (Leggio et al., 2013). Lo stress cronico gioca un ruolo chiave in questo processo, influenzando l'attivazione del sistema immunitario periferico e portando a un'infiammazione persistente, che è spesso riscontrata nei pazienti con diagnosi di depressione (Leggio et al., 2013). Questo suggerisce che l'infiammazione cronica e la depressione possano essere strettamente collegate attraverso complessi meccanismi neuroimmunitari (Leggio et al., 2013). Alla base si ipotizza un meccanismo di *feedback* positivo tra depressione e infiammazione, in cui da una parte l'infiammazione funge da fattore causale di stress psicologico e stati depressivi, e dall'altra questi ultimi accentuano l'infiammazione; questo perché lo stress psicologico aumenta la produzione di citochine pro-infiammatorie (Dean & Keshevan, 2017). Per lo stesso principio il DDM è diffuso in persone con malattie infiammatorie, così come nei pazienti con depressione è più probabile riscontrare disturbi autoimmuni (Dean & Keshevan, 2017).

L'infiammazione è il prodotto dell'attivazione del sistema immunitario, composto da numerose cellule e meccanismi che lavorano per preservare l'omeostasi; tuttavia, quando queste funzioni subiscono una disregolazione, possono favorire l'insorgenza di disturbi psichiatrici, tra cui la depressione (Cho et al., 2019). Il sistema immunitario può

essere suddiviso in innato e adattativo. Il sistema innato agisce tramite le cellule mieloidi immunitarie innate (es. macrofagi, cellule dendritiche) e le cellule linfoidi (es. *natural killer*), che forniscono rapide risposte di difesa (Beurel, Toups & Nemeroff, 2020). Questo avviene quando i loro recettori vengono attivati da modelli molecolari associati al danno (*Damage-Associated Molecular Patterns*, DAMP) o modelli molecolari associati al patogeno (*Pathogen-Associated Molecular Patterns*, PAMP); a questo punto i macrofagi e le cellule dendritiche producono citochine (interleuchine e/o chemiochine), che a loro volta coinvolgeranno altre cellule immunitarie laddove è necessario (Beurel, Toups & Nemeroff, 2020). Per quanto riguarda il sistema immunitario adattativo, invece, agisce tramite i linfociti (cellule T e B) e ha una risposta più lenta di quello innato poiché necessita di meccanismi di reclutamento, attivazione e differenziazione dei linfociti affinché possano esercitare funzioni effettrici (Beurel, Toups & Nemeroff, 2020). Il sistema adattativo è caratterizzato da un'azione specifica e selettiva sugli antigeni (molecole o cellule capaci di generare una risposta immunitaria) da parte dei linfociti che, finché non vengono attivati dal “loro” antigene, restano cellule inattive e naïve, per poi subire una differenziazione clonale e diventare linfociti effettrici funzionali in seguito al riconoscimento dell'antigene (Beurel, Toups & Nemeroff, 2020). Le cellule B si differenziano in plasmacellule o cellule B di memoria e producono anticorpi specifici per l'antigene; mentre le cellule T, in interazione con l'antigene, possono diventare: citotossiche (cellule CD8⁺), quelle che eliminano le cellule infette o cancerogene, *helper* (Th), quelle che influenzano l'azione di altre cellule immunitarie, e regolatrici (Treg), che sopprimono l'azione di altri linfociti per prevenire l'autoimmunità (Beurel, Toups & Nemeroff, 2020).

Il cervello possiede cellule immunitarie specializzate, chiamate microglia, le quali hanno il compito di mantenere l'omeostasi del SNC e reagire prontamente a danni o infezioni (Beurel, Toups & Nemeroff, 2020). Oltre a queste funzioni di difesa, le microglia giocano un ruolo essenziale nella modulazione delle connessioni sinaptiche (Beurel, Toups & Nemeroff, 2020). In presenza di malattie neurodegenerative o neuropsichiatriche, queste cellule si attivano, contribuendo alla neuroinfiammazione e aggravando il decorso della malattia (Dean & Keshevan, 2017). La loro attivazione, quindi, non è solo una risposta difensiva, ma può anche diventare un fattore che alimenta ulteriori processi patologici a livello cerebrale (Beurel, Toups & Nemeroff,

2020). Come anticipato, le citochine svolgono diverse funzioni nel SNC, ma un'eccessiva attività di quelle pro-infiammatorie altera diverse funzioni neuronali, influenzando anche i neurocircuiti, compresi quelli dell'umore e della cognizione. Tra i fattori che contribuiscono a questa elevata attività troviamo lo stress fisico e psicologico (Beurel, Toups & Nemeroff, 2020). Il fatto che elevati livelli di infiammazione possano contribuire allo sviluppo della depressione è sostenuto da studi in cui sono state somministrate infusioni endotossiche a partecipanti sani, per favorire il rilascio di citochine: in tali studi, si osservava l'emergere di sintomi simil-depressivi (Berk et al., 2013). Inoltre, tramite l'infusione di citochine esogene, si osservava l'emergere di comportamenti e cognizioni tipicamente di carattere depressivo (Berk et al., 2013). Infatti, antidepressivi come gli SSRI, fungono anche da immunoregolatori negativi, diminuendo la produzione di citochine pro-infiammatorie e citochine delle cellule T e aumentando quella delle citochine antinfiammatorie; nonostante ciò, talvolta accade che pazienti con diagnosi di DDM trattati con SSRI siano resistenti al trattamento (Roman & Irwin, 2020).

Per poter sviluppare approcci preventivi e terapeutici più adeguati si è reso necessario approfondire il rapporto tra infiammazione e DDM (Berk et al., 2013). Facendo ciò, si nota che diversi disturbi infiammatori (es. malattie cardiovascolari e autoimmuni), condizioni infiammatorie (es. post-parto) e disturbi neuroinfiammatori (es. sclerosi multipla, morbo di Parkinson) sono spesso connessi ad una condizione di depressione clinica (Berk et al., 2013). Tuttavia, questa è solo una piccola porzione di popolazione tra i pazienti con depressione e potrebbe essere utile concentrarsi anche su fattori mediatori che sono maggiormente prevalenti e che potrebbero assumere il ruolo di fattori di rischio del DDM (Berk et al., 2013). Tra questa categoria di variabili troviamo il già discusso ruolo degli *stressor* psicosociali, come traumi acuti o *stressor* cronici, e l'esposizione precoce allo stress, che aumentano il rischio di sviluppare il DDM e impattano sui circuiti neuroimmunitari (Berk et al., 2013). Fattori stressanti possono infatti portare all'attivazione del sistema nervoso simpatico (SNS) e innescare risposte immunitarie, con conseguente aumento di catecolamine e mediatori infiammatori; inoltre, se gli stressor sono protratti nel tempo, si può raggiungere un livello di insensibilità ai glucocorticoidi (Cho et al., 2019). Le catecolamine possono stimolare percorsi di segnalazione infiammatoria e intensificare l'attività delle citochine a livello

centrale e periferico. Invece, l'insensibilità ai glucocorticoidi ha come conseguenza una riduzione della risposta cellulare ad un ormone antinfiammatorio molto potente, ovvero il cortisolo (Cho et al., 2019). La combinazione di questi meccanismi neuroendocrini può condurre ad una condizione di infiammazione sistemica cronica, che può predisporre a patologie quali il DDM (Cho et al., 2019).

Un altro fattore che è stato indagato negli ultimi anni è quello della qualità delle abitudini alimentari, la quale sembra essere connessa allo sviluppo di disturbi mentali comuni, tra cui depressione e ansia, avendo un certo impatto sull'infiammazione sistemica e sul funzionamento immunitario (Berk et al., 2013). Ad esempio, un modello alimentare ricco di grassi saturi, zuccheri raffinati e carni rosse e lavorate, è associato ad un aumento dei marcatori infiammatori (Berk et al., 2013). Anche la pratica di esercizio fisico regolare ha un impatto sull'infiammazione sistemica, e di conseguenza sull'insorgenza di DDM, andando a ridurla grazie ad un processo omeostatico: durante l'esercizio si verifica un picco di marcatori infiammatori, come IL-6, che è però seguito da una risposta antinfiammatoria e da un'attenuazione dell'attività di scoppio ossidativo, grazie a sostanze quali IL-1ra e IL-10 e recettore di necrosi tumorale solubile (sTNF-R) (Berk et al., 2013). Strettamente connessa a queste ultime due variabili si trova la condizione patologica dell'obesità, poiché è essa stessa uno stato infiammatorio, caratterizzato dall'alterazione dei livelli di citochine infiammatorie (Berk et al., 2013). La depressione clinica è anche caratterizzata da un aumento dei livelli plasmatici di immunoglobuline (Ig) A e/o IgM, che agiscono contro i batteri Gram-negativi facenti parte della flora intestinale; questo indica la presenza di una risposta immunitaria diretta contro il lipopolisaccaride (LPS), che è uno dei componenti della parete cellulare dei batteri Gram-negativi (Berk et al., 2013). In questo meccanismo d'azione gli LPS attivano le cellule immunitarie, vengono poi attivate le molecole di segnalazione intracellulare, che a loro volta stimolano la produzione di citochine pro-infiammatorie come TNF α , IL-1 e ciclo-ossigenasi-2 (COX-2) (Berk et al., 2013). Questo tipo di risposta immunitaria in pazienti con depressione può essere un indicatore del fatto che la traslocazione batterica, e quindi una maggiore permeabilità intestinale, influenzi la fisiopatologia infiammatoria (Berk et al., 2013).

Tutti questi potenziali fattori fonte di infiammazione e la loro connessione con un maggiore rischio di depressione supportano l'ipotesi del ruolo dell'infiammazione come

fattore di rischio e di neuroprogressione del DDM.

Approfonditi questi aspetti di patogenesi ed eziologia della depressione appare più evidente la crescente necessità di riferirsi ad un modello unificato di tale disturbo, che consideri contemporaneamente tutte le variabili potenzialmente coinvolte, in virtù di una comprensione più chiara del disturbo stesso, che permetta di migliorare gli interventi terapeutici e preventivi. Ad oggi resta ovviamente solo una delle possibili strade da percorrere, ma lo sviluppo di un modello teorico completo, secondo alcuni autori, dovrebbe partire dall'integrazione delle svariate evidenze emerse dalla letteratura scientifica, così da poter individuare gli elementi coerenti, che stimolino la collaborazione tra esperti anche nell'ottica di elaborare approcci più integrativi (Beck & Bedemeiter, 2016). Un approccio riduzionista che si focalizza su un singolo percorso biologico rischia di non tenere in considerazione la complessità del DDM e l'interazione dei fattori patofisiologici in azione, mentre un modello di questo tipo permetterebbe di comprendere l'eterogeneità del disturbo (Dean & Keshevan, 2017).

4. Compromissione delle funzioni cognitive nella depressione

Sono ormai numerosi gli studi che evidenziano la compromissione del funzionamento cognitivo in pazienti con diagnosi di DDM e che la gravità di questi sintomi è anche correlata alla severità del disturbo (Sculta et al., 2016). Questo potrebbe essere spiegato dal fatto che i sintomi depressivi interferiscono con la capacità di eseguire valutazioni cognitive adeguate, oppure da un'eziologia genetica comune e da una disfunzione dei circuiti neurali che regolano sia le funzioni cognitive che emotive, come ad esempio un deficit nei circuiti prefrontali e striatali (Sculta et al., 2016). Anche per quanto riguarda la diagnosi e il trattamento, nel tempo c'è sempre stata la tendenza a dare maggiore importanza ai sintomi dell'umore; tuttavia, oggi sappiamo che la disfunzione neurocognitiva è centrale nel disturbo e contribuisce in modo importante agli esiti funzionali, dal punto di vista occupazionale, sociale e interpersonale (Lee et al., 2012). Diventa quindi fondamentale individuare e trattare questo tipo di deficit, proprio per rallentare il declino funzionale di un soggetto ed è fondamentale che questo intervento inizi nella fase precoce del disturbo, poiché la risposta è generalmente più favorevole e, in particolare, perché la cronicità della malattia può comportare uno stato di inflessibilità cognitiva, in cui il soggetto è più resistente alla ristrutturazione cognitiva

proposta in terapia (Lee et al., 2012). Inoltre, un intervento in questo senso può essere efficace anche nel ridurre ricadute e recidive del DDM (Lee et al., 2012).

Cause ed effetti della compromissione cognitiva in pazienti con DDM sono ancora oggi oggetto di dibattito e alcuni autori hanno cercato di approfondire questo tema attraverso le ipotesi di stato, tratto e cicatrice, come esposto in una recente revisione sistematica di Hammar, Ronold e Rekkedal (2022). L'ipotesi di stato propone che i deficit cognitivi siano il risultato diretto dei sintomi depressivi, prevedendo quindi che tali deficit migliorino con la remissione della sintomatologia affettiva (Hammar, Ronold & Rekkedal, 2022). La depressione e il suo impatto neurobiologico transitorio o, indirettamente, i sintomi depressivi, sarebbero quindi l'origine della disfunzione cognitiva. L'ipotesi della cicatrice afferma che la depressione ha effetti neurotossici e sarebbero questi a causare un deterioramento cognitivo sempre più irreversibile all'aumentare della durata e del numero di episodi del disturbo (Hammar, Ronold & Rekkedal, 2022). Infine, l'ipotesi di tratto sostiene l'esistenza di una fragilità neurocognitiva pre-morbosa, che non solo aumenta la vulnerabilità alla depressione, ma può anche contribuire alla sua persistenza, rendendo più probabili le ricadute; secondo questa visione, il funzionamento cognitivo di un soggetto sarebbe stabile nel tempo, a prescindere dallo stato clinico, e persisterà in caso di remissione del disturbo (Hammar, Ronold & Rekkedal, 2022). Secondo gli autori l'ipotesi più ragionevole potrebbe essere rappresentata dall'integrazione di queste tre versioni, che può concorrere a migliorare la comprensione del ruolo del deterioramento cognitivo nel DDM (Hammar, Ronold & Rekkedal, 2022).

Le evidenze emerse in letterature rendono sempre più chiara l'importanza di valutare l'aspetto del funzionamento cognitivo in relazione alla depressione, sia in ambito clinico che di ricerca. Pertanto, di seguito verrà approfondito questo aspetto.

1.4.1. Funzionamento cognitivo: distorsioni e deficit

Il concetto teorico di funzionamento cognitivo è molto complesso e per questo alcuni autori hanno proposto di suddividerlo in domini che, tramite una valutazione neuropsicologica, possono essere studiati mediante test standardizzati specifici o paradigmi sperimentali e successivamente valutati in ambito clinico, tenendo conto della complessità dell'individuo (Hammar, Ronold & Rekkedal, 2022). Hammar,

Ronold & Rekkedal propongono un modello concettuale (vedi Figura 1) che vede il funzionamento cognitivo come un concetto composto, suddiviso nei domini di memoria, funzioni esecutive (FE) e attenzione che, a loro volta, comprendono aspetti specifici al loro interno. Inoltre, il tempo psicomotorio/velocità di elaborazione è connesso a tutti gli altri domini.

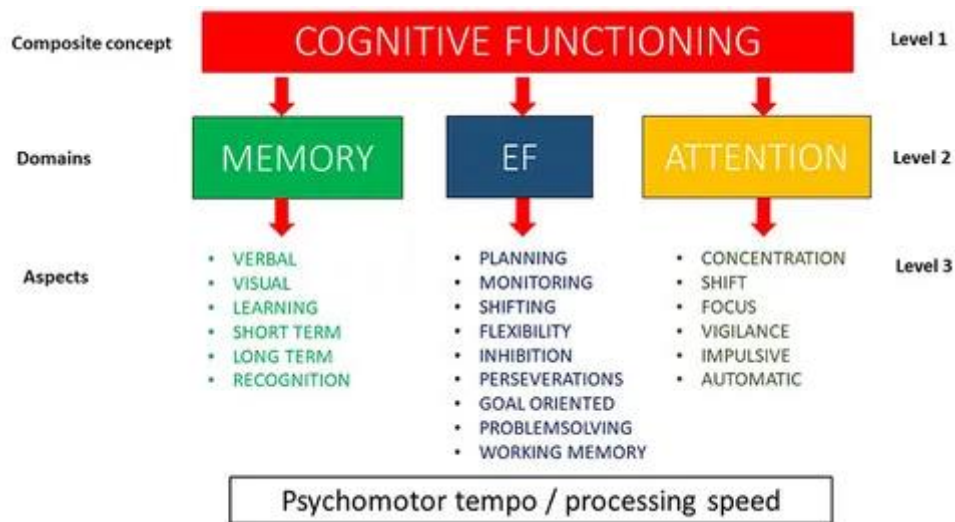


Figura 1. Rappresentazione grafica del modello concettuale dei livelli di funzionamento cognitivo (Hammar, Ronold & Rekkedal, 2022).

Un'altra categorizzazione che è stata proposta per sopperire alla difficoltà di trovare una definizione condivisa della cognizione è quella tra le funzioni cognitive (FC) “calde” e “fredde” (Pan et al., 2018). Con le prime ci si riferisce alle funzioni che hanno valenza emotiva, ovvero che sono influenzate dallo stato emotivo del soggetto, ad esempio ruminazione, anedonia anticipatoria, pregiudizio attentivo negativo (Pan et al., 2018). Invece, parlando di FC “fredde” si fa riferimento a funzioni esecutive, memoria, attenzione e velocità di elaborazione, esposte anche nel modello di cui sopra (Pan et al., 2018).

Tra i deficit che riguardano le FC fredde, sembrano essere particolarmente diffusi nei pazienti con DDM quelli delle FE, tra cui pianificazione, memoria di lavoro, controllo inibitorio e flessibilità cognitiva. Queste abilità rientrano in un ordine superiore di funzionamento e servono per regolare il comportamento, i pensieri e le emozioni; infatti, sono fondamentali per il funzionamento quotidiano poiché permettono di pianificare, prendere decisioni e adattarsi ai cambiamenti (Hammar, Ronold &

Rekkedal, 2022).

In soggetti con diagnosi di DDM si osservano compromissioni in diverse di queste aree, tra cui la memoria di lavoro (*working memory*, WM), ossia un sistema di archiviazione temporanea che permette di manipolare una limitata quantità di informazioni) (Nikilon et al., 2021). Le prestazioni deficitarie nei compiti di WM in pazienti con DDM dipendono da deficit in tre abilità principali: inibizione, spostamento e aggiornamento (Zhang et al., 2018). Pazienti con DDM mostrano ridotta capacità di inibire l'interferenza delle informazioni emotive irrilevanti, specialmente le informazioni negative (Zhang et al., 2018). Questo comporta l'immagazzinamento eccessivo di informazioni negative e l'interferenza involontaria e incontrollata di pensieri negativi (Zhang et al., 2018). Lo spostamento (o *shifting*) è la capacità di trasferire l'attenzione da un compito all'altro. L'aggiornamento si riferisce alla capacità di manipolare e monitorare attivamente i contenuti della WM (Zhang et al., 2018).

Compiti di *Stroop* o di *Go/No-Go* possono essere utili per analizzare le difficoltà inibitorie, mentre il *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST) o il paradigma di cambio di attività per valutare quelle relative allo *shifting* (Zhang et al., 2018).

Tramite il compito *n-back* si può ottenere una misura della WM, che in modo piuttosto convergente tra i diversi studi analizzati nella metanalisi di Nikilon et al. (2021), mostra una compromissione nelle prestazioni di pazienti con DDM in termini di accuratezza ridotta e rallentamento dei tempi di risposta rispetto a partecipanti sani. Il compito *n-back* è ampiamente utilizzato per studiare i deficit di aggiornamento in pazienti con depressione; infatti, consiste nel chiedere al partecipante di codificare, mantenere e aggiornare al contempo gli stimoli a lui proposti in *n* prove precedenti (Nikilon et al., 2021). Lo 0-back è considerato un compito attentivo ed è l'unico in cui non si rilevano ridotte prestazioni in termini di accuratezza nei partecipanti con DDM. Invece, all'aumentare del carico *n*, emergono deficit rilevanti, probabilmente perché cresce anche la necessità di coinvolgere FE di ordine superiore, come codifica e aggiornamento (Nikilon et al., 2021). Inoltre, anche i tempi di risposta o velocità di elaborazione, considerata come il tempo necessario per recuperare le tracce archiviate in memoria, risulta deficitaria indipendentemente dal carico cognitivo, in partecipanti con DDM (Nikilon et al., 2021). Questo dato appare in accordo con risultati provenienti da altri studi che suggeriscono la presenza di un rallentamento psicomotorio generalizzato

nel disturbo depressivo (Benabbi et al., 2013). Nello specifico, utilizzando stimoli emotivi nel compito *n*-back si osserva un fenomeno di attenuazione positiva, ovvero di scarso mantenimento degli stimoli positivi, e potenziamento negativo, ovvero una veloce integrazione e un lento distacco dagli stimoli negativi (Zhang et al., 2018). Questi risultati sono in linea con il modello cognitivo di Beck, che prevede, in pazienti con depressione, una bassa sensibilità specifica a stimoli positivi, rappresentata da scarsa attenzione e capacità di mantenimento in memoria (Zhang et al., 2018). A questo si somma il fatto che nel processo di aggiornamento di stimoli neutri o negativi nella WM, i pazienti con depressione, a parità di prestazioni, consumano più risorse cognitive rispetto a soggetti sani (Zhang et al., 2018).

Altri deficit delle FC riscontrabili in pazienti con DDM rientrano nel dominio della memoria e coinvolgono la memoria episodica (inerente ai ricordi autobiografici) e la capacità di apprendimento. In particolare, queste evidenze si hanno in compiti di memoria verbale esplicita e di memoria visiva, e si traducono nella difficoltà di riprodurre informazioni apprese, sia verbalmente che visivamente. (Austin, Mitchell & Goodwin, 2001). Nonostante alcune incoerenze nei risultati, complessivamente dall'analisi della letteratura emerge una compromissione della memoria a lungo termine, la quale va considerata in relazione ai deficit attentivi e di apprendimento (Hammar, Ronold & Rekkedal, 2022). Questo deficit potrebbe derivare maggiormente da una compromissione dell'abilità di codificare le informazioni, piuttosto che da una disfunzione della memoria a lungo termine in sé (Hammar, Ronold & Rekkedal, 2022). La compromissione in questo dominio assume una certa rilevanza poiché può essere messa in relazione all'insorgenza di disturbi neurodegenerativi come il morbo di Alzheimer (Hammar, Ronold & Rekkedal, 2022).

Un'altra FC compromessa su cui si sono concentrati diversi studi è l'attenzione, poiché, tra le altre cose, è fonte di malessere nei pazienti con DDM, a causa del significativo impatto negativo sulla funzionalità quotidiana (Keller et al., 2019). Tra i criteri diagnostici proposti dal DSM-5 (2013) viene descritta come "ridotta capacità di pensare o concentrarsi", la quale può manifestarsi in diversi modi, tra i quali: deficit dell'attenzione selettiva (maggiore distraibilità), deficit dell'attenzione sostenuta (difficoltà o incapacità a mantenere la concentrazione a lungo termine) e deficit dell'attenzione divisa (difficoltà o incapacità di attenzionare contemporaneamente più

canali informativi) (Keller et al., 2019). Diversi compiti cognitivi sono influenzati dalle capacità attentive di un soggetto; infatti, una compromissione dell'attenzione volontariamente diretta agli obiettivi può avere effetti negativi su funzioni come il controllo cognitivo, il processo decisionale e la percezione (Keller et al., 2019).

I meccanismi alla base di questi deficit cognitivi sono ancora grande oggetto di dibattito e, a tal proposito, alcuni studiosi avanzano due ipotesi principali (Nuño et al., 2021). La prima considera come centrale la velocità di elaborazione delle informazioni o ritmo psicomotorio: secondo questa visione, un rallentamento nell'elaborazione delle informazioni sarebbe alla base dei deficit delle FC superiori e più complesse (Nuño et al., 2021). La seconda è l'ipotesi dello sforzo cognitivo, che pone alla base dei deficit cognitivi delle funzioni superiori uno specifico deficit esecutivo (Nuño et al., 2021). In questa ipotesi i compiti automatici, quelli che vengono eseguiti anche senza direzionare la propria attenzione, vengono distinti dai compiti che richiedono sforzo; in pazienti con depressione si osservano deficit solo in questi ultimi, il che sarebbe una conferma dell'ipotesi dello sforzo cognitivo (Nuño et al., 2021). Nella revisione sistematica condotta da Nuño et al. (2021) la prestazione di pazienti con DDM viene misurata mediante il *Trail Making Test* (TMT) e il test *Stroop Color-Word* ed emerge che entrambe le ipotesi potrebbero essere fondate: le prestazioni cognitive sono largamente peggiori nei test che richiedono maggiore velocità psicomotoria e sforzo cognitivo (Nuño et al., 2021).

Anche dopo la remissione dei sintomi depressivi, molti pazienti continuano a sperimentare difficoltà cognitive residue. Sebbene attenuate rispetto alla fase acuta, queste difficoltà sembrano riguardare principalmente la memoria immediata, l'attenzione e la velocità di elaborazione e possono emergere in paradigmi che utilizzano test cognitivi di performance (es. TMT, *Stroop Test*) (Nuño et al., 2021).

Passando alle disfunzioni delle FC "calde" si parla di distorsioni cognitive, ovvero modelli di pensiero irrazionali, automatici e auto-rinforzanti (Shickel et al., 2019). Questi pensieri sono difficili da controllare, il che comporta un meccanismo di rinforzo degli stessi, tramite cicli di *feedback* negativi: in questo modo si consolidano delle percezioni alterate della realtà, che sono tipiche di condizioni ansiose e depressive (Shickel et al., 2019). Dalla letteratura emergono infatti diverse associazioni tra i sintomi depressivi e la presenza di basse aspettative, ad esempio riguardanti

l'autoefficacia o gli eventi futuri (Shickel et al., 2019). Queste previsioni negative su sé stessi, sugli altri e sul futuro, possono influenzare il modo in cui questi vengono effettivamente percepiti; infatti, se le previsioni sono negative, probabilmente anche l'ambiente sarà percepito come tale, in linea con il meccanismo della profezia che si autoavvera (Shickel et al., 2019). Inoltre, pazienti con DDM sembrano avere difficoltà ad aggiornare le loro aspettative negative, anche quando gli eventi le disconfermano e sono di carattere positivo (Shickel et al., 2019). Questo potrebbe accadere perché in caso di situazioni con valenza ambigua, i soggetti con depressione privilegiano una previsione negativa, che spesso è caratterizzata da una forte resistenza nel tempo, anche qualora non confermata (Shickel et al., 2019). Anche la rigidità cognitiva specifica del DDM influenza la difficoltà ad aggiornare le aspettative negative ed elaborare stimoli positivi inaspettati. I meccanismi appena descritti sono in netto contrasto con la tendenza dei soggetti sani a sovrastimare la valenza positiva degli eventi futuri, nonostante la presenza di informazioni negative a riguardo, in una logica tendenzialmente ottimista (Shickel et al., 2019).

Tra le distorsioni cognitive maggiormente riscontrate in pazienti con diagnosi di DDM troviamo i *bias*, o fallacie di ragionamento, che sono errori sistematici nel pensiero e nell'elaborazione delle informazioni, che portano le persone a interpretare la realtà in modo distorto (Kahneman & Frederick, 2002). Questi non derivano solo da una carenza di informazioni, ma piuttosto da un percorso cognitivo semplificato, che ha lo scopo di rispondere in tempi rapidi a situazioni complesse (Kahneman & Frederick, 2002). Quindi, di per sé, non sono disfunzionali, a meno che diventino cronici e/o significativamente marcati, andando ad influire negativamente sul benessere psicologico (Kahneman & Frederick, 2002). Secondo quella che viene definita la Triade Cognitiva di Aaron Beck (1976) i *bias* nel DDM assumono un ruolo rilevante perché incidono sulla modalità in cui un soggetto percepisce: sé stesso, dove si nota la tendenza a sentirsi inadeguati e a sottovalutarsi, gli altri, dai quali ci si sente spesso giudicati e disprezzati nel corso delle interazioni, e il futuro, visto come inevitabilmente fallimentare (Favaro & Sambataro, 2021). Essi si possono distinguere in: attentivi (nella lettura di informazioni), di processamento cognitivo e di memoria autobiografica (Favaro & Sambataro, 2021). Alcuni dei *bias* maggiormente comuni sono: *bias* di negatività, pensiero dicotomico, personalizzazione, catastrofismo,

sovrageneralizzazione, inferenza arbitraria, astrazione selettiva (Kahneman & Frederick, 2002). I *bias* cognitivi negativi possono riguardare diverse aree, tra cui attenzione, memoria, interpretazione e sono caratterizzati dall'involontaria elaborazione primaria di stimoli negativi (Duyser et al., 2020). Inoltre, sono connessi ad una maggiore gravità della patologia e rischio di ricaduta (Duyser et al., 2020).

Il *bias* attentivo negativo è tra quelli più studiati in relazione al disturbo depressivo. Questo bias, che si pone in relazione al deficit attentivo esposto sopra, si traduce nella tendenza a prestare maggiore attenzione a stimoli negativi rispetto a quelli neutri o positivi, oltre a livelli più elevati di ruminazione nella valutazione generale degli stimoli (Keller et al., 2019). Potrebbe essere rinforzato dal fatto che, oltre ad una maggiore attenzione posta su stimoli negativi, ci sia anche una difficoltà a spostare il focus attentivo dalle informazioni distraenti negative a quelle utili (Keller et al., 2019).

Dagli studi sembra emergere che, ancora più del *bias* attentivo, ad essere significativo è quello in relazione alla memoria negativa, tipico anche di altri disturbi, tra i quali: disturbi d'ansia, del comportamento alimentare, da uso di sostanze (Duyser et al., 2020). Infatti, tale *bias* è stato proposto come un marcatore transdiagnostico per la depressione comorbida (Duyser et al., 2020). I ricordi di esperienze passate emotivamente significativi spesso tendono ad essere distorti poiché le persone sopravvalutano la valenza emotiva, sia negativa che positiva, e si viene a creare il cosiddetto *gap* memoria-esperienza (Duyser et al., 2020). Il *gap* può variare in base ad una serie di caratteristiche della persona e della valenza emotiva del ricordo; ad esempio, uno stato depressivo è molto influente in tal senso e spesso è caratterizzato da un'estremizzazione della naturale tendenza a sopravvalutare il carico emotivo, soprattutto quello negativo (Duyser et al., 2020). Questi soggetti tenderanno a prestare più attenzione e recuperare in modo specifico un maggior numero di ricordi con valenza emotiva negativa (oltre a sopravvalutarla), motivo per cui, quando si chiede ai pazienti un resoconto retrospettivo, potrebbe essere fornita una visione delle loro esperienze negativamente distorta rispetto alla realtà, che a sua volta inciderà sulla patologia (Duyser et al., 2020). Tramite studi di *neuroimaging* funzionale quella che viene definita rete di memoria autobiografica (*autobiographical memory network*, AMN) risulta essere iperattiva in pazienti con depressione: questo circuito è implicato nel controllo degli stati mentali interni e quando la sua attività è elevata comporta sintomi cognitivi tipici della depressione, quali

tendenza all'introspezione patologica, ruminazione ed elaborazione distorta delle informazioni (Rayner, Jackson & Wilson, 2016).

Concludendo, negli ultimi anni le ricerche hanno confermato e approfondito i deficit e le distorsioni cognitive che contribuiscono maggiormente alla complessa alterazione delle FC caratterizzante il DDM, dimostrando che, non solo aggravano i sintomi depressivi, ma ne ostacolano anche il recupero e il trattamento efficace (Villalobos et al., 2021). I *bias* cognitivi più diffusi includono il *bias* attentivo negativo e il *bias* di memoria negativo, che portano i soggetti a focalizzarsi e ricordare più facilmente eventi negativi rispetto a quelli positivi, che vengono ignorati o minimizzati (Villalobos et al., 2021). Questi *bias* contribuiscono a mantenere la sintomatologia depressiva, poiché favoriscono la ruminazione, ossia il rimuginare su pensieri negativi (Villalobos et al., 2021). Le funzioni esecutive maggiormente compromesse nella depressione includono la memoria di lavoro, il controllo inibitorio e la flessibilità cognitiva (Zainal & Newman, 2021). La difficoltà nella regolazione emotiva e la riduzione delle capacità di pianificazione e *problem-solving* sono altre caratteristiche comuni (Zainal & Newman, 2021). Tali distorsioni rendono difficoltoso adattarsi a nuove situazioni e gestire le emozioni, e sono spesso associate a difficoltà nel regolare il comportamento e nella risoluzione dei problemi quotidiani (Zainal & Newman, 2021). Anche la velocità di elaborazione risulta spesso ridotta, con effetti su compiti cognitivi che richiedono rapidità e accuratezza (Pihlaja et al., 2023). Uno studio condotto da Pihlaja e colleghi (2023) ha confermato che i deficit nelle funzioni esecutive, in particolare nell'inibizione e nello *shifting*, non solo sono frequenti nei pazienti depressi, ma sono anche predittivi di un peggioramento della sintomatologia nel tempo. Questo rapporto bidirezionale tra depressione e disfunzioni esecutive sottolinea come queste ultime non solo siano una conseguenza del disturbo, ma possano anche contribuire al suo perpetuarsi (Pihlaja et al., 2023).

Alla luce di queste evidenze, è cruciale integrare strategie di valutazione e intervento che affrontino sia i deficit che le distorsioni cognitive per migliorare gli esiti terapeutici e il benessere complessivo dei pazienti in un'ottica multidimensionale.

1.4.2. Basi neurobiologiche della disfunzione cognitiva

Le funzioni cognitive appena trattate sono al contempo dissociabili e interconnesse, questo perché possono essere analizzate singolarmente sotto certe punti di vista, ma spesso condividono basi neurobiologiche comuni (Pan et al., 2018). Infatti, la suddivisione proposta tra funzioni cognitive “calde” e “fredde” non può essere mantenuta quando si analizza l’aspetto neurobiologico delle stesse (Pan et al., 2018). Una strada promettente per indagare i meccanismi neurobiologici che sottostanno alla disfunzione cognitiva nella depressione, sotto certi aspetti ancora poco chiari, può essere quella di studiarli attraverso più unità di analisi, ad esempio genetico, molecolare, di circuito (Pan et al., 2018), come proposto dall’approccio RDoC. Grazie al crescente utilizzo degli strumenti di neuroimmagine è aumentato l’interesse per l’indagine dei neurocircuiti alla base dei deficit e delle distorsioni cognitive tipiche della depressione e, dagli studi sulle specifiche basi neurobiologiche implicate nelle FC, emergono alterazioni nella struttura, nella funzione e nell’interconnettività delle reti e dei circuiti cerebrali coinvolti (Murrough et al., 2011).

Le già trattate alterazioni monoaminiche e dei circuiti dell’inflammatione contribuiscono alla patogenesi delle disfunzioni cognitive, oltre ai cambiamenti a livello neurochimico che possono fungere da mediatori. Inoltre, un ruolo chiave è ricoperto dalle anomalie della corteccia prefrontale (CPF), nello specifico rispetto a struttura, funzione e composizione chimica delle reti fronto-temporali e fronto-sottocorticali (Pan et al., 2018). Anche ippocampo, amigdala e corteccia cingolata anteriore (ACC) possono essere soggetti ad anomalie sia strutturali che funzionali ed influire sulla gravità e la durata sintomatologica (Pan et al., 2018).

Altri studi evidenziano che i circuiti cerebrali particolarmente implicati nella depressione sono la corteccia orbitofrontale (OFC), la corteccia prefrontale dorsolaterale (DLPFC) e la corteccia cingolata anteriore (ACC) (Pan et al., 2018). Nello specifico i circuiti cognitivi dorsali sono implicati nelle funzioni esecutive, mentre quelli affettivi ventrali in altrettante funzioni cognitive, tra cui WM, funzioni esecutive e pianificazione (Pan et al., 2018). L’ippocampo, coinvolto in entrambi questi circuiti, può presentare un volume ridotto bilateralmente e questo fattore è associato alla frequenza degli episodi depressivi (Pan et al., 2018). Diversi studi evidenziano che all’iperattività dell’ACC si accompagna un’ipoattività della PFC; questa diminuita attività prefrontale e l’aumentata

attività delle regioni limbiche, in particolare dell'amigdala, vanno ad influire sul controllo cognitivo che, da diverse ricerche neurofisiologiche, sembra subire una disregolazione a livello dell'elaborazione *top-down* a favore di una più diffusa elaborazione schematica *bottom-up* (Beck, 2008).

Anche Johnstone et al. (2007) evidenziano che un aspetto cruciale della fisiopatologia della depressione maggiore è rappresentato dall'attivazione disfunzionale della PFC destra e dalla ridotta attivazione del circuito prefrontale mediale ventrale laterale sinistro; quest'ultimo è fondamentale per la regolazione discendente delle risposte da parte dell'amigdala agli stimoli negativi. Gli autori suggeriscono che il processo di rivalutazione cognitiva *top-down* risulti compromesso nei soggetti depressi, il che potrebbe spiegare l'importanza di agire su tale meccanismo di rivalutazione nella terapia cognitiva (Johnstone et al., 2007). Di conseguenza, nell'elaborazione emotiva sono coinvolti due processi: da un lato, un controllo cognitivo ridotto da parte delle regioni prefrontali e cingolate, e dall'altro, un aumento dell'attività nell'amigdala e in altre aree cerebrali (Johnstone et al., 2007). Le basi neurali del controllo cognitivo e della regolazione delle emozioni possono essere indagate mediante un classico paradigma sperimentale in cui i partecipanti osservano immagini cariche emotivamente dopo aver ricevuto differenti istruzioni, che possono essere: guardare l'immagine e rispondere naturalmente, oppure regolare la propria reazione emotiva intensificandola o abbassandola adottando una strategia precedentemente appresa (Murrough et al., 2011). Quando, in condizioni negative, la reazione emotiva non deve essere controllata, si attivano amigdala e altre strutture ventrali connesse ad emotività negativa (Murrough et al., 2011). Mentre quando i partecipanti cercano di attuare la *down-regulation* degli stimoli negativi, si attivano maggiormente le regioni della PFC, tra cui DMPFC, DLPFC, VLPFC e OFC; inoltre, in questa condizione il segnale BOLD (*blood oxygenation level dependent*, misura tramite fMRI l'attivazione neuronale) risulta ridotto nell'amigdala, a differenza dei tentativi di *up-regulation* delle emozioni negative, il cui il segnale nell'amigdala aumenta (Murrough et al., 2011). Tuttavia, si ottengono risultati contrastanti da diversi studi di fMRI che hanno esplorato il ruolo della PFC nella depressione maggiore utilizzando compiti cognitivi che coinvolgono la memoria di lavoro e altre FC: hanno evidenziato un aumento dell'attivazione della PFC nei soggetti depressi rispetto ai controlli sani durante l'esecuzione di compiti cognitivi

(Murrough et al., 2011). In particolare, il compito modificato della Torre di Londra e l'*n*-back hanno mostrato una maggiore attivazione delle regioni prefrontali destre nei pazienti depressi, suggerendo un maggiore sforzo cognitivo necessario per ottenere prestazioni simili a quelle dei soggetti non depressi (Murrough et al., 2011). Nonostante queste osservazioni, la relazione tra funzionalità della PFC e depressione rimane complessa e richiede ulteriori indagini per essere compresa (Murrough et al., 2011).

Queste alterazioni nelle connessioni delle strutture corticali e sottocorticali spesso riscontrate in pazienti con DDM potrebbero concorrere ad alterare la funzionalità generale di questi soggetti (Pan et al., 2018). È bene sottolineare che sono da mettere in relazione con gli altri fattori patofisiologici trattati in precedenza, perché come già ribadito, c'è una forte interconnessione e influenza tra tutte le variabili che concorrono all'eterogeneo set sintomatologico del DDM.

Concludendo, la disregolazione della funzione cognitiva nel DDM ha come base disturbi neurali, funzionali e di connettività tra le reti cognitive; alcuni di questi sono comuni ad altre disfunzioni presenti nella depressione, come quella affettiva o infiammatoria e per questo motivo, potrebbe essere utile sviluppare programmi di intervento che tengano conto di questa sovrapposizione (Pan et al., 2018).

5. Un biomarcatore della depressione: l'attività elettrodermica

Il Disturbo Depressivo Maggiore, al pari delle altre patologie mentali, è caratterizzato da una forte relazione tra le alterazioni psicologiche e quelle fisiologiche e, per questo motivo, risulta fondamentale misurare, analizzare e quantificare gli indici fisiologici, anche detti biosegnali, coinvolti nella suddetta patologia (Palomba & Stegagno, 2004). L'*assessment* (o valutazione) psicofisiologico si svolge mediante una registrazione valida e attendibile degli indici fisiologici correlati ai sintomi di interesse: si paragonano i dati fisiologici che emergono in risposta a certi stimoli, collegati al disturbo in questione, ai dati di registrazione basale del biosegnale (Palomba & Stegagno, 2004). Nel corso degli anni gli studiosi si sono concentrati ad indagare i biosegnali maggiormente implicati nel DDM e questi sono stati divisi in: centrali, ovvero relativi al sistema nervoso centrale (SNC), autonomi/vegetativi, relativi al sistema nervoso autonomo (SNA) e neurochimici (Palomba & Stegagno, 2004).

La disregolazione del SNA è tipica di pazienti con depressione e può manifestarsi con

una serie di sintomi come perdita di energia, perdita/aumento del peso corporeo, disturbi del sonno; un modo per analizzare questa disregolazione è la misurazione dell'attività elettrodermica (*Electrodermal Activity*, EDA) (Litwińska-Bołtuć et al., 2021). Nel presente elaborato verrà approfondito questo indice, essendo uno dei più rilevanti per il DDM (Litwińska-Bołtuć et al., 2021). L'EDA include tutte le tipologie di modificazione elettrica della pelle, che avvengono in risposta all'attività delle ghiandole sudoripare (Pennisi & Sarlo, 1998). Le ghiandole sudoripare si trovano nello strato più profondo della pelle (o derma), insieme a vasi sanguigni, follicoli piliferi e nervi e si suddividono in: apocrine ed eccrine. Le ghiandole sudoripare eccrine sono quelle di maggiore interesse per il fenomeno elettrodermico e sono principalmente presenti sul palmo delle mani e sulle piante dei piedi (Pennisi & Sarlo, 1998). Sono responsabili della termoregolazione corporea tramite la regolazione della produzione di sudore e alcune sono sensibili a stimoli significativi, stressanti o emozionali (Pennisi & Sarlo, 1998). La base neurofisiologica dell'EDA è l'innervazione simpatica pura delle ghiandole sudoripare che, attivandosi e contraendosi, provocano un segnale bioelettrico sulla superficie cutanea (Palomba & Stegagno, 2004). L'innervazione è definita pura perché costituita solo da terminazioni post-gangliari simpatico-colinergiche (Palomba & Stegagno, 2004). L'EDA può essere regolata da circuiti neurobiologici differenti, quali la modulazione ipsilaterale all'interno del sistema limbico, attraverso l'ipotalamo e i percorsi termoregolatori e, in modo più limitato, la modulazione controlaterale della corteccia premotoria e dei gangli alla base (Sarchiapone et al., 2018).

Quindi, la conduttanza cutanea (*skin conductance*, SC) e le risposte di conduttanza cutanea (*skin conductance response*, SCR) sono indicatori dello stato di attivazione (*arousal*) del SNA simpatico e del coinvolgimento emotivo in risposta a stimoli esterni o interni (Palomba & Stegagno, 2004).

L'EDA può essere rilevata e misurata attraverso due modalità: endosomatica ed esosomatica (Markiewicz, Markiewicz-Gospodarek, & Dobrowolska, 2022). La misurazione endosomatica si concentra sul potenziale cutaneo (*skin potential*, SP), una forma di risposta della SC; in questo metodo non viene applicata una corrente esterna e si misura una differenza di potenziale elettrico attraverso un elettrodo posizionato nelle zone palmari o plantari (attive) e un altro elettrodo di riferimento in una zona inattiva (es. avambraccio) (Markiewicz, Markiewicz-Gospodarek, & Dobrowolska, 2022).

Invece, la modalità esosomatica prevede l'applicazione di una leggera corrente mediante due elettrodi sulla cute, che genera un circuito chiuso tra galvanometro, batteria e corpo umano, utilizzando corrente continua (CC) o alternata (CA) (Markiewicz, Markiewicz-Gospodarek, & Dobrowolska, 2022). Il metodo esosomatico con corrente continua è il più comunemente impiegato per valutare l'EDA perché permette di ottenere direttamente le misure di SC (Markiewicz, Markiewicz-Gospodarek, & Dobrowolska, 2022). Alcuni studiosi hanno proposto una standardizzazione per la misurazione della SC che prevede l'utilizzo di corrente continua, elettrodi Ag/AgCl e un elettrolita di cloruro di sodio e potassio (Litwińska-Bołtuć et al., 2021). Il metodo di base consiste nell'applicare una tensione costante, tipicamente di 0,5 V, a due elettrodi posti sulla superficie palmare intatta della pelle (Markiewicz, Markiewicz-Gospodarek, & Dobrowolska, 2022). È inoltre necessario includere un resistore in serie, solitamente con un valore compreso tra 200 e 1000 W e, per ridurre al minimo la comparsa di artefatti di misurazione, è fondamentale posizionare gli elettrodi sullo stesso lato del corpo (Markiewicz, Markiewicz-Gospodarek, & Dobrowolska, 2022). Applicando la legge di Ohm, il flusso di corrente (I) tra gli elettrodi e attraverso il resistore è espresso dall'equazione:

$$I = \frac{E}{R_p}$$

Dove E è la tensione applicata e R_p è la resistenza della pelle del partecipante. Poiché E ha un valore fisso, la corrente varia in modo proporzionale ad $1/R_p$. Questo reciproco delle resistenza è chiamato conduttanza cutanea (indicando come G la conduttanza totale) (Litwińska-Bołtuć et al., 2021). L'unità di misura della conduttanza è il Siemens (S), ma essendo un valore troppo grande per la conduttanza cutanea, si utilizza il microSiemens (μ S) (Litwińska-Bołtuć et al., 2021).

L'EDA si compone di due elementi fondamentali: la componente tonica e quella fasica (vedi Figura 2). La componente tonica riguarda il livello basale di conduttanza cutanea (*skin conductance level*, SCL), che descrive l'attività elettrica della pelle in assenza di stimoli esterni rilevanti, includendo anche il numero di variazioni spontanee del SCL che non sono direttamente associate a uno stimolo (Litwińska-Bołtuć et al., 2021). Questa è correlata agli elementi più lenti e alle caratteristiche basali del segnale (Sarchiapone et al., 2018). La componente fasica, invece, è di particolare interesse

clinico, in quanto riflette le specifiche risposte elettrodermiche a stimoli evento relati o non specifici, note come risposte di conduttanza cutanea (SCR) (Litwińska-Bołtuć et al., 2021). In questo caso, si tratta dei fattori del segnale che cambiano con maggiore rapidità, in termini di ampiezza e frequenza della risposta (Sarchiapone et al., 2018). I parametri utilizzati per definire la SCR sono (vedi Figura 2):

- La latenza, ovvero il tempo che intercorre tra la presentazione di uno stimolo e l'inizio della SCR, generalmente compreso tra 1 e 5 secondi,
- il picco, ovvero il punto massimo della risposta, che si verifica solitamente tra 1 e 5 s dopo lo stimolo,
- l'ampiezza, ovvero la differenza tra il valore di base della SC e il picco della risposta, che per essere considerata tale deve essere di almeno $0,05\mu\text{S}$ o $0,04\mu\text{S}$,
- il tempo di recupero (o *recovery time*), inteso come il tempo impiegato dalla risposta per ritornare ai livelli di base dopo aver raggiunto il picco (Sarchiapone et al., 2018).

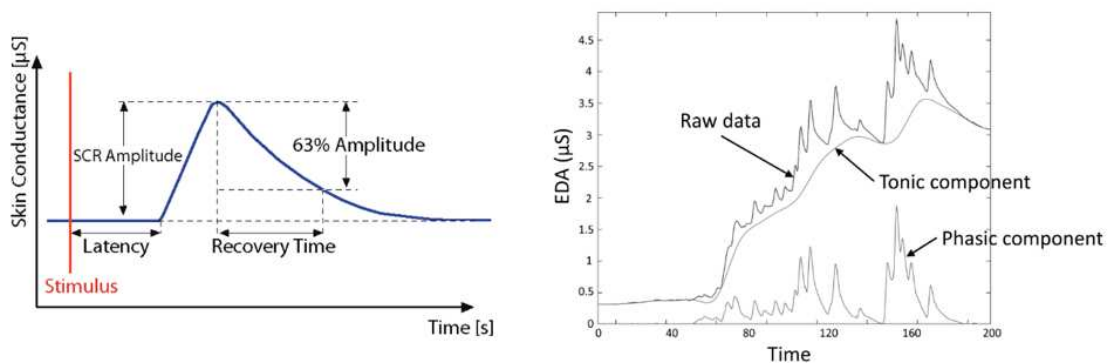


Figura 2. Rappresentazioni grafiche dei parametri SCR (sinistra) e delle componenti EDA (Sarchiapone et al., 2018).

Dalle numerose ricerche in questo campo emerge in maniera piuttosto lineare che lo stato depressivo è associato ad un SCL più basso rispetto a controlli sani, sia in condizioni di riposo, che di prova (Palomba & Stegagno, 2004). Un basso SCL sembra essere associato a fattori biologici come inibizione, perdita di peso e sintomi gastrointestinali (Litwińska-Bołtuć et al., 2021). Allo stesso modo, anche le SCR sono caratterizzate da un'ampiezza ridotta rispetto alla norma (Palomba & Stegagno, 2004), con profili EDA bassi e lineari (Litwińska-Bołtuć et al., 2021). Inoltre, in pazienti con depressione, sia SCL che SCR faticano a tornare alla *baseline* anche in seguito al tempo

di recupero (Palomba & Stegagno, 2004), il che potrebbe essere la conseguenza di un'attivazione prevalentemente emozionale (Pennisi & Sarlo, 1998).

L'andamento di questo indice psicofisiologico, caratterizzato in modo coerente da una costante diminuzione, porta a pensare che potrebbe essere considerato come un biomarcatore del DDM, utile per orientare le diagnosi, anche differenziali, e i trattamenti (Palomba & Stegagno, 2004). Tuttavia, la variabilità interindividuale e l'influenza di fattori esterni, come l'età o il sesso, possono limitare l'interpretazione di risultati provenienti da studi meno recenti che, anche alla luce delle nuove metodologie di indagine, dovranno essere considerati con cautela (Litwińska-Bołtuć et al., 2021).

Studi recenti hanno utilizzato il test di reattività orientativa elettrodermica (Electrodermal Orienting Reactivity, EDOR) per studiare in modo strutturato l'EDA (Litwińska-Bołtuć et al., 2021). La risposta orientativa, o risposta di orientamento localizzata, è la reazione somatica e comportamentale di un soggetto di fronte a *input* neutri e, in condizioni normali, diminuisce di intensità man mano che lo stimolo neutro si ripresenta (Litwińska-Bołtuć et al., 2021). Questo fenomeno, definito assuefazione, che caratterizza le SCR dei pazienti con depressione, si può innescare con maggiore rapidità per stimoli uditivi neutri, dimostrando un'iporeattività elettrodermica, che graficamente appare come mostrato in Figura 3 (Litwińska-Bołtuć et al., 2021).

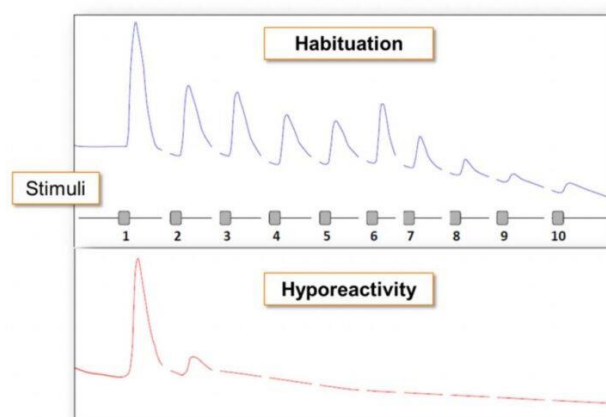


Figura 3. Differenza tra il normale meccanismo di abitudine (o assuefazione) e iporeattività elettrodermica in seguito alla presentazione ripetuta di stimoli non significati (Sarchiapone et al., 2017).

Inoltre, in uno studio con partecipanti ospedalizzati per depressione, si è evidenziato come la reattività ridotta possa essere un indicatore di aumentato rischio di recidive e ricadute (Litwińska-Bołtuć et al., 2021). Questi risultati, nonostante necessitino di

essere integrati con ulteriori studi, suggeriscono la possibilità di utilizzare i risultati del test EDOR come ausilio nella valutazione dei rischi di recidiva e ricaduta, poiché i valori EDA possono permanere stabili per un lasso di tempo ampio, a prescindere dalla sintomatologia, e potrebbero costituire un fattore di vulnerabilità (Litwińska-Bołtuć et al., 2021). Quindi, da una prospettiva fisiologica, i pazienti con depressione, sono considerati EDA-stabili, ovvero con bassa EDA non specifica e assuefazione più rapida, mettendosi in contrapposizione con individui EDA-labili, con alta EDA non specifica e lenta assuefazione (Sarchiapone et al., 2018).

Un altro tema su cui le ricerche si stanno recentemente intensificando è la relazione tra iporeattività elettrodermica e comportamento suicida. Da una revisione sistematica di Sarchiapone et al. (2018) emergono delle prove piuttosto coerenti della relazione tra il fattore di ipoattività elettrodermica e i pazienti depressi che tentano il suicidio, in misura maggiore sia rispetto ai controlli sani, che ai depressi non suicidari. Gli autori analizzano anche gli studi che hanno cercato un'ulteriore distinzione, ipotizzando che la relazione fosse più evidente nel gruppo di tentatori di suicidio con un metodo violento o con suicidio completato (Sarchiapone et al., 2018). Tuttavia, in questo caso, i risultati emersi sono molto meno coerenti, anche se, la maggior parte degli studi hanno comunque confermato il risultato più generale di iporeattività tra i pazienti depressi tentatori di suicidio rispetto ai non tentatori (Sarchiapone et al., 2018). Queste indagini, che meriterebbero di essere approfondite, pongono le basi per poter utilizzare l'EDA non solo come biomarcatore degli stati depressivi, ma anche per monitorare il rischio di comportamento suicidario tra questi pazienti (Sarchiapone et al., 2018). Ad oggi, nonostante l'EDA possa essere considerato un possibile marcatore degli stati depressivi, se considerato a scopo preventivo o diagnostico, necessita di essere integrato ad altri indicatori per raggiungere un maggiore grado di affidabilità (Sarchiapone et al., 2018).

La SC o EDA, oltre ad essere un marcatore utile per le diagnosi e l'individuazione preventiva di stati depressivi, è stato anche considerato un indicatore psicofisiologico potenzialmente utile nei trattamenti, poiché permette di valutare risposte emotive, processi cognitivi e comportamento alterati. Ne deriva che attraverso la sua misurazione si possono ottenere importanti informazioni riguardanti il funzionamento di diverse regioni cerebrali coinvolte nel DDM e monitorare eventuali cambiamenti durante i percorsi terapeutici (Markiewicz, Markiewicz-Gospodarek, & Dobrowolska, 2022).

Inoltre, come spiegato in precedenza, frequentemente le disfunzioni cognitive permangono anche in seguito alla remissione della sintomatologia depressiva, poiché la maggior parte delle cure farmacologiche non sono utili in tal senso; tuttavia, il loro recupero è essenziale affinché il paziente goda di un trattamento che possa definirsi completo (Markiewicz, Markiewicz-Gospodarek, & Dobrowolska, 2022). Uno dei metodi di neuroriabilitazione che sfrutta il ruolo della SC e sembra essere efficace per il trattamento è il *Galvanic Skin Response Biofeedback* (GSR-BF). È stato dimostrato che specifiche aree cerebrali, come la *substantia nigra* (SN) e l'area tegmentale ventrale (*Ventral Tegmental Area*, VTA), svolgono un ruolo fondamentale nei processi di apprendimento, in particolare quelli legati al condizionamento; il sistema dopaminergico, attraverso un meccanismo di autoregolazione, contribuisce al consolidamento e alla codifica di tali esperienze (Markiewicz, Markiewicz-Gospodarek, & Dobrowolska, 2022). L'attività neurale modulata tramite *biofeedback* consente un controllo intenzionale di questa regolazione, e l'uso del *biofeedback* stesso, basato su processi di retroazione, ne rafforza significativamente l'efficacia, con rilevanti implicazioni in ambito clinico (Markiewicz, Markiewicz-Gospodarek, & Dobrowolska, 2022). Nello specifico, nel GSR-BF il partecipante viene sottoposto a un certo *training* in cui vengono analizzati i suoi livelli di rilassamento e attivazione, e tramite l'uso dei *feedback*, il soggetto può apprendere come autoregolare ed influire su questo indice psicofisiologico, nonostante sia fuori dal controllo volontario (Markiewicz, Markiewicz-Gospodarek, & Dobrowolska, 2022).

In conclusione, l'EDA è spesso misurata in relazione a complessi *task* cognitivi che richiedono elevata attenzione, controllo esecutivo, memoria di lavoro o capacità di *problem-solving* (Boucsein, 2012). Durante questi compiti è stato generalmente osservato che l'aumento dell'attività cognitiva è accompagnato da un incremento della SC, indicativo di una maggiore attivazione del sistema simpatico (Boucsein, 2012). Questo fenomeno si verifica perché i compiti cognitivi attivano aree cerebrali che regolano anche le risposte emotive e di *arousal*, come la corteccia frontale e il sistema limbico (Boucsein, 2012). Le variazioni dell'EDA durante *task* cognitivi che, per esempio, prevedono *decision-making* o situazioni di incertezza, possono riflettere anche l'intensità dell'attivazione emotiva, la quale a sua volta influisce sulla *performance* cognitiva (Critchley, 2002). In generale l'EDA è ampiamente utilizzata in studi di

neuropsicologia sperimentale per esaminare la relazione tra stress e *performance* cognitiva perché, cambiamenti in questo indice, possono essere indicatori del carico cognitivo in tempo reale durante compiti come l'*N-Back* (Mückschel et al., 2020). Infatti, è stato dimostrato come l'aumento della difficoltà dei compiti cognitivi comporti un incremento *dell'arousal* fisiologico, misurato attraverso un aumento dell'EDA (Mückschel et al., 2020). Questo suggerisce che la risposta elettrodermica sia un indicatore del grado di coinvolgimento cognitivo e della difficoltà percepita (Mückschel et al., 2020).

Il legame tra EDA e cognizione risulta essere particolarmente rilevante in campo psicopatologico nei pazienti con depressione (Frith et al., 2010). Diversi studi già citati in precedenza hanno documentato una ridotta reattività fisiologica, incluso un abbassamento dell'EDA, nella popolazione con depressione rispetto ai controlli sani (Frith et al., 2010). Questo potrebbe essere indicativo di una complessiva riduzione del livello di *arousal* e di una difficoltà nel processare efficacemente stimoli cognitivi ed emotivi tipica dei pazienti con depressione (Frith et al., 2010). Infatti, la depressione è anche tipicamente caratterizzata dalle già citate alterazioni delle FC, ad esempio nel campo delle FE spesso si riscontrano difficoltà attentive, ridotta flessibilità cognitiva e problemi nella regolazione emotiva (Kemp et al., 2010). Queste compromissioni sono state messe in relazione ad una ridotta attivazione del sistema simpatico, che suggerisce una scarsa risposta agli stimoli ambientali e interni (Kemp et al., 2010). Pavlov e colleghi (2021) mostrano come, in particolare durante compiti cognitivi che richiedono una risposta emotiva o un controllo esecutivo, i pazienti con depressione tendono a mostrare una reattività ridotta, evidenziata da SCR meno intense. Tuttavia, uno studio sperimentale condotto da Martínez Vásquez, Posada-Quintero e Rivera Pinzón (2023) ha indagato la relazione tra EDA e prestazioni in compiti cognitivi, evidenziando come, una bassa reattività EDA fosse associata a *performance* cognitive migliori. I risultati mostrano che, mentre l'alta EDA è associata a stati di maggiore stress o attivazione fisiologica, condizioni di bassa EDA possono riflettere un maggiore rilassamento e una migliore concentrazione, facilitando le prestazioni nei compiti cognitivi (Martínez Vásquez, Posada-Quintero & Rivera Pinzón, 2023). Queste evidenze apparentemente contrastanti con quanto esposto fino ad ora, possono trovare la spiegazione nel fatto che, così come le componenti toniche e fasiche dell'EDA sotto la norma sembrano essere

associate a prestazioni cognitive peggiori, anche un'alterazione in senso opposto (livelli sopra la norma) potrebbe essere in relazione a FC deficitarie. Anche uno studio pilota condotto recentemente da Sazuka e colleghi (2023) ha indagato la relazione tra attività del sistema autonomo, compresa l'EDA, e le prestazioni in compiti cognitivi, usando l'*N-Back task* (*0-Back* e *3-Back*). In questo caso i risultati mostrano come, in condizioni di alto carico cognitivo (*3-Back task*), una bassa attivazione elettrodermica sia correlata a una minore accuratezza nel compito, suggerendo che la bassa EDA possa concorrere nel compromettere le prestazioni cognitive (Sazuka et al., 2023).

Riassumendo, l'EDA è un indice psicofisiologico di indubbia utilità in campo psicopatologico poiché, in particolare le componenti toniche sembrano essere piuttosto indicative del livello di integrità di funzioni sia emotive che cognitive (es. attenzione sostenuta, vigilanza, memoria) e, le componenti fasiche, riflettono le risposte emotive e cognitive alle diverse stimolazioni (Pennisi & Sarlo, 1998). Nonostante sia una risposta relativamente aspecifica, analizzandone i parametri si può rivelare un possibile biomarcatore molto utile del Disturbo Depressivo Maggiore, poiché la risposta EDA attenuata può riflettere non solo un deficit nel sistema simpatico, ma anche alterazioni nei processi cognitivi ed emotivi che caratterizzano questo disturbo. Studi futuri dovranno indagare ulteriormente l'utilità di questo indice psicofisiologico e della sua relazione con le funzioni cognitive nei disturbi psicologici.

2° Capitolo: La realtà virtuale

1. Definizione del concetto

L'oggetto di studio del seguente capitolo è la realtà virtuale e per definirla correttamente è necessario distinguere da altri concetti talvolta utilizzati in modo intercambiabile, anche se impropriamente. A tal proposito è utile riferirsi al *continuum* concettualizzato da Milgram e Kishino (1994): il loro diagramma rappresenta uno spettro di situazioni che hanno come estremi opposti l'ambiente reale e quello virtuale. Gli autori prevedono rispettivamente i seguenti sistemi: ambiente reale, realtà aumentata (*augmented reality*, AR), virtualità aumentata (*augmented virtuality*, AV), realtà virtuale (*virtual reality*, VR) (Milgram & Kishino, 1994). I due ambienti centrali, che prevedono la fusione tra oggetti reali e virtuali, rientrano nella realtà mista (*mixed reality*, MR) (Milgram & Kishino, 1994).

La realtà aumentata è rappresentata da un ambiente nel quale degli elementi virtuali vengono aggiunti al mondo reale mentre l'utente ne fa esperienza, per migliorare l'interazione; in altre parole, oggetti reali e virtuali sono combinati all'interno di un ambiente reale in cui il soggetto agisce in modo interattivo e in tempo reale (Cipresso et al., 2018). Grazie a dispositivi come smartphone, tablet o occhiali AR, gli utenti possono vedere oggetti virtuali inseriti nel mondo reale, anche se la realtà rimane predominante (Cipresso et al., 2018). Ad esempio, si possono visualizzare informazioni, grafiche o animazioni su oggetti reali, arricchendo l'esperienza e senza sostituirli (ad esempio, *Pokémon GO*). La AR è una tecnologia più recente della VR e, per quanto possa sembrare promettente soprattutto come supporto per l'apprendimento, gli studi scientifici su questo tema sono ancora emergenti (Cipresso et al., 2018).

La virtualità aumentata è molto simile alla AR, ma con la differenza che, in questi ambienti, la maggior parte dei contenuti è virtuale, nonostante permanga consapevolezza o inclusione di elementi del mondo reale (Skarbez, Smith & Whitton, 2021).

L'*endpoint* secondo questo modello è rappresentato dagli ambienti caratterizzati in modo esclusivo da elementi virtuali. Tuttavia, nonostante questo *continuum* sia stato per anni un punto di riferimento, è stato necessariamente rielaborato alla luce dei numerosi progressi tecnologici compiuti negli ultimi decenni e delle limitazioni che sono emerse

(Skarbez, Smith & Whitton, 2021). Infatti, la letteratura più recente sottolinea come gli ambienti virtuali non siano mai totalmente immersivi e completamente sintetici, perché non sono in grado di controllare i sensi interocettivi e perché le stesse strumentazioni utilizzate per ricrearli sono esse stesse oggetti reali (Skarbez, Smith & Whitton, 2021). Date queste considerazioni, gli autori Skarbez, Smith e Whitton (2021) propongono una definizione di realtà mista che cerca di integrare le varie definizioni proposte nel tempo, a partire dal modello originale, e di adattarsi alle nuove evidenze scientifiche. Secondo gli autori un ambiente di MR è caratterizzato dalla contemporanea presentazione di elementi e stimoli provenienti sia dal mondo reale sia da quello virtuale, permettendo all'utente di avere la percezione, tramite tutti i sensi, di un'unica esperienza integrata (Skarbez, Smith & Whitton, 2021). Questa definizione si allinea con l'interpretazione di Milgram et al. (2017), che considera la AR come un sottoinsieme della MR. Tuttavia, Skarbez, Smith e Whitton (2021) propongono che anche la VR debba essere considerata un sottoinsieme della MR. Infatti, anche in questi ambienti un individuo può esperire simultaneamente contenuti virtuali attraverso alcuni sensi e contenuti reali attraverso altri, compresa l'interocezione (Skarbez, Smith & Whitton, 2021). Un esempio che può aiutare a comprendere questa interazione è la simulazione del consumo di un pasto, in cui segnali visivi, uditivi, tattili, olfattivi e gustativi vengono combinati in modo sofisticato per creare un'esperienza immersiva (Skarbez, Smith & Whitton, 2021). È probabile che, nonostante una temporanea illusione di sazietà, l'utente possa avvertire una sensazione di fame persistente. Questo scollamento tra le informazioni fornite dai sensi esterni e quelle registrate attraverso l'interocezione evidenzia come segnali contrastanti nella stessa esperienza possano generare incongruenza e confusione (Skarbez, Smith & Whitton, 2021). Proprio per questo motivo potrebbe essere più opportuno considerare la VR come parte della MR (Skarbez, Smith & Whitton, 2021). Di seguito, ci si concentrerà sullo specifico concetto di realtà virtuale (VR). Fino ad oggi, vari studiosi hanno fornito molteplici definizioni, ad esempio, Fuchs e Bishop (1992) descrivono la VR come “una grafica interattiva in tempo reale con modelli tridimensionali, integrata con tecnologie di visualizzazione che permettono all'utente di immergersi in un ambiente modellato e di interagire direttamente con esso”. Da questa definizione, così come da tutte le altre elaborate, emergono tre elementi ricorrenti, fondamentali nei sistemi VR: l'immersione, la percezione di essere presenti in un

ambiente e l'interazione con esso (Cipresso et al., 2018).

Il livello di immersione si riferisce alla valutazione oggettiva della tecnologia di VR. Un numero maggiore e una qualità superiore delle tecnologie impiegate contribuiscono a mantenere una maggiore fedeltà al mondo reale, incrementando di conseguenza il livello di immersione (Grassini & Laumann, 2020). In base a questo criterio, i sistemi di VR possono essere classificati in tre categorie distinte:

- I sistemi non immersivi sono la tipologia più semplice ed economica per l'applicazione della VR e prevedono l'utilizzo di un computer *desktop* per visualizzare immagini ad alta definizione in 2D (Cipresso et al., 2018).
- I sistemi semi-immersivi forniscono un'immagine di una scena tridimensionale visualizzata su un monitor, utilizzando una proiezione prospettica che si adatta alla posizione della testa dell'osservatore, come per esempio il Fish Tank VR (Cipresso et al., 2018).
- I sistemi immersivi riproducono un'esperienza simulata più completa, grazie all'integrazione di diversi dispositivi di *output* sensoriali, come i visori montati sulla testa (*head-mounted display*, HMD), che garantiscono una migliore visione stereoscopica dell'ambiente in base ai movimenti della testa dell'utente, insieme a dispositivi audio e tattili (Cipresso et al., 2018). Questo tipo di sistemi più tecnologici permettono un'esperienza maggiormente vicina alla realtà rispetto ai precedenti, dando all'utente l'illusione di una non mediazione tecnologica e di sentirsi "presente/dentro" all'ambiente virtuale (Cipresso et al., 2018). Inoltre, prevedono l'aggiunta di diversi *output* sensoriali che garantiscono un certo livello di realismo sia delle informazioni sensoriali che delle interazioni e azioni svolte (Cipresso et al., 2018).

Un altro concetto chiave per la VR è il senso di presenza: è un costrutto psicofisico complesso e multidimensionale che serve per valutare l'esperienza soggettiva e psicologica dell'utente che utilizza questi sistemi (Domínguez et al., 2020). Il termine fa riferimento alla sensazione psicologica di "essere lì", cioè all'interno dell'ambiente virtuale, ed è fondamentale per l'efficacia di queste esperienze (Cipresso et al., 2018). L'approccio teorico più ampiamente condiviso sulla presenza ha origine dal concetto di "telepresenza", coniato nel 1980 da Marvin Minsky nella rivista fantascientifica

Omnium Minsky, con cui si intendeva la sensazione di credere di essere realmente e fisicamente in un luogo remoto, anche se da un punto di vista cognitivo si era consapevoli di non esserlo (Domínguez et al., 2020). Con l'aumentare delle ricerche in questo campo, l'attenzione si è spostata dagli aspetti puramente tecnologici a quelli psicologici e neuroscientifici e il concetto di presenza ha sostituito quello di telepresenza (Domínguez et al., 2020). La presenza è stata fortemente associata alla VR e in questi sistemi può essere raggiunta sia grazie alle sensazioni e percezioni corporee di carattere sensoriale, che all'effettiva possibilità di interagire con l'ambiente e poterlo modificare come avviene nel mondo reale (Cipresso et al., 2018). Ugualmente, più gli stimoli proposti e l'interazione con essi saranno simili alla realtà, maggiormente realistiche saranno le condotte del soggetto (Cipresso et al., 2018).

La letteratura scientifica che indaga sistematicamente il concetto di presenza come fenomeno psicologico è piuttosto recente e solo a partire dagli ultimi due decenni sono state fornite definizioni più esaustive, che hanno anche portato all'introduzione di altri concetti connessi (Grassini & Laumann, 2020). La presenza nella VR può essere intesa in tre modi:

- L'auto-presenza si riferisce alla consapevolezza del proprio corpo e delle proprie azioni all'interno dell'ambiente virtuale ed è influenzata dalla capacità di muoversi più o meno liberamente nello spazio, dai *feedback* sensoriali che riceve l'utente e dalla rappresentazione dell'*avatar* (o corpo virtuale) (Murphy & Skarbez, 2020).
- La presenza spaziale è la sensazione dell'utente di non avere la tecnologia come *medium* ed essere fisicamente dentro all'ambiente virtuale; è particolarmente influenzata dalla qualità visiva e sonora, dal grado di interazione consentito e dalle tecnologie di VR utilizzate, ad esempio visori VR avanzati migliorano l'esperienza (Grassini & Laumann, 2020).
- La presenza sociale è il senso che permette all'utente di percepire le altre entità presenti nell'ambiente virtuale come "effettivamente lì"; è influenzata dal realismo degli *avatar*, dalla naturalezza delle interazioni e comunicazioni tra utenti (Grassini & Laumann, 2020).

Altri elementi che concorrono ad influenzare il livello di presenza in ambienti di VR

sono il contesto e il contenuto dell'esperienza stessa; la coerenza narrativa e la familiarità con l'ambientazione portano ad un maggiore coinvolgimento sia cognitivo che emotivo da parte degli utenti (Murphy & Skarbez, 2020). Infatti, la presenza, oltre a migliorare immersione ed *engagement*, sembra essere positivamente correlata ad emozioni e comportamenti dei soggetti (Murphy & Skarbez, 2020). Ovviamente anche la qualità tecnologica degli strumenti utilizzati, tali da garantire una migliore risoluzione visiva, qualità audio e *tracking* del movimento, incide profondamente sull'esperienza virtuale (Murphy & Skarbez, 2020).

Ponendosi l'obiettivo di sviluppare applicazioni di VR sempre più efficaci anche in ambito clinico, appare chiara l'utilità di misurare la presenza. Di seguito vengono esposti i metodi di quantificazione di questo concetto suddividendoli in due approcci: *in-out* (ovvero soggettivo e introspettivo) o *out-out* (ovvero oggettivo e percepito) (Domínguez et al., 2020). Quest'ultimo approccio comprende a sua volta tipologie di quantificazione di tipo comportamentale e fisiologica (Domínguez et al., 2020).

I metodi di quantificazione soggettiva comprendono tecniche che si basano sull'auto-segnalazione da parte degli utenti riguardo uno o più aspetti della loro esperienza all'interno dell'ambiente virtuale (*virtual environment*, VE) (Domínguez et al., 2020). La misurazione della presenza in questo contesto è prevalentemente supportata da questionari somministrati dopo l'esperimento, che indagano la valutazione soggettiva dell'utente circa il grado di realtà percepito nel VE (Domínguez et al., 2020). Diversi autori in letteratura hanno sintetizzato i questionari più rilevanti per questa valutazione, specificamente orientati verso esperienze virtuali e i più citati sono: *Slater-Usuh-Steed* (SUS) *Questionnaire* (Slater, Usuh & Steed, 1995), *Presence Questionnaire* (PQ; Witmer et al., 2005), *Igroup Presence Questionnaire* (IPQ; Schubert, Friedmann & Regenbrecht 2001), *ITC- Sense of Presence Inventory* (ITC-SOPI; Lessiter et al., 2001), *Temple Presence Inventory* (TPI; Lombard, Ditton & Weinstein 2009). Tutti questi questionari si fondano su un'autovalutazione soggettiva della percezione di realtà, il che ne compromette l'affidabilità (Domínguez et al., 2020). Essendo compilati al termine dell'esperienza, si basano su ricordi che possono risultare poco accurati, e non forniscono informazioni sui cambiamenti avvenuti durante l'interazione, limitandosi a fornire un punteggio finale discreto o un insieme di valori (Domínguez et al., 2020). Tuttavia, è importante sottolineare che i questionari presentano vantaggi significativi:

sono facili e veloci da somministrare, e offrono un'alta validità ecologica, poiché non richiedono modifiche all'ambiente virtuale (Grassini & Laumann, 2020).

Una tipologia di misurazione oggettiva della presenza, come anticipato, è quella comportamentale. L'idea è che ci si possa basare sulle risposte di tipo riflesso di un soggetto in un VE e valutare quanto le sue reazioni siano simili a quelle che avrebbe nella realtà (Domínguez et al., 2020). Ad esempio, Sheridan (1996) ha condotto un esperimento in cui i partecipanti, all'interno di un VE, dovevano prendere una palla o evitare un oggetto lanciato nella loro direzione per valutare quanto le loro risposte comportamentali si avvicinassero alla realtà e di conseguenza il livello di presenza percepito. La misurazione oggettiva della presenza tramite le reazioni comportamentali presenta dei vantaggi rispetto ai questionari, tra i quali: viene condotta durante l'esperienza di VR evitando distorsioni della memoria, è poco invasiva ed è più oggettiva, nonostante permanga la necessità di un esaminatore che registri i comportamenti e li codifichi (Domínguez et al., 2020). Tuttavia, anche in questo caso ci sono limiti da considerare, ad esempio la scarsa validità ecologica a causa dell'inserimento nel VE di elementi aggiuntivi con lo scopo di ottenere le reazioni comportamentali (Domínguez et al., 2020).

Per ultimo, la presenza può essere misurata tramite indici fisiologici e quelli utilizzati con maggiore frequenza sono: frequenza cardiaca (HRV, BPM), tracciamento oculare, attività neurale, temperatura cutanea (ST), attività muscolare, attività elettrodermica (EDA) (Grassini & Laumann, 2020). Diversi studi si sono particolarmente concentrati sull'EDA o conduttanza cutanea (SC), alcuni dei quali hanno individuato una correlazione con le misure rilevate nei questionari *self-report* sulla presenza (Grassini & Laumann, 2020). Questo indice fisiologico è, da un lato, facilmente misurabile in modo poco invasivo e per questo conveniente, ma dall'altro, è sensibile ad una serie di condizioni non necessariamente connesse al solo fattore di presenza, come il contenuto dell'esperienza di VR (Grassini & Laumann, 2020).

Il progresso delle tecnologie moderne ha reso possibile lo sviluppo di ambienti di VR sempre più realistici, interattivi, coinvolgenti e sistematicamente controllabili, portando ad un conseguente miglioramento dei fattori di immersione e presenza (Rizzo et al., 2021). Innovazioni come la grafica tridimensionale, il *body tracking*, le interfacce utente 3D, l'analisi dei *big data* e l'intelligenza artificiale hanno contribuito a creare esperienze

sempre più avanzate (Rizzo et al., 2021). Inoltre, la qualità e l'accessibilità delle tecnologie VR continuano a crescere, sia in termini economici che pratici. Oggi, milioni di utenti possono sperimentare la realtà virtuale grazie a dispositivi come gli *headset* di *Facebook Oculus* e *HTC Vive*, con applicazioni che spaziano da esperienze ludiche come *Beat Saber* a contesti terapeutici (Rizzo et al., 2021).

2. Tecnologie associate alla realtà virtuale

I dispositivi tecnologici associati alla VR possono essere classificati in dispositivi di *input* e di *output*. I dispositivi di *input* consentono all'utente di interagire con l'ambiente virtuale (Cipresso et al., 2018). Tra i più semplici, troviamo il joystick, la tastiera, il *mouse* e la *trackball*, che permettono di inviare comandi e movimenti continui o discreti all'ambiente (Cipresso et al., 2018). All'interno di questa categoria, ci sono anche dispositivi di tracciamento più sofisticati, come i guanti *bend-sensing*, che catturano i movimenti delle mani e delle posture, i guanti *pinch*, in grado di rilevare i movimenti delle dita, e *tracker* che monitorano i movimenti dell'utente nel mondo reale, traducendoli in azioni all'interno dell'ambiente virtuale (Cipresso et al., 2018). D'altra parte, i dispositivi di *output* permettono agli utenti di ricevere informazioni sensoriali dall'ambiente virtuale, consentendo loro di vedere, sentire, annusare e toccare gli elementi che li circondano (Cipresso et al., 2018). L'integrazione di questi strumenti contribuisce a creare un'esperienza virtuale altamente realistica. Esistono diverse categorie di dispositivi visivi: quelli meno immersivi, come i monitor dei computer, e quelli più immersivi, come i sistemi HMD o le stanze CAVE (*Cave Automatic Virtual Environment*) (Cipresso et al., 2018).

La combinazione di dispositivi *input* e *output* consente di vivere un'esperienza di VR completa e immersiva, in grado di simulare efficacemente le interazioni tipiche del mondo reale (Ravasio, 2011). A questi si associa un sistema di elaborazione centrale che, tramite *software* avanzati, crea un ambiente virtuale tridimensionale (Ravasio, 2011). Questo ambiente simula lo spazio fisico e gli oggetti in esso presenti, fornendo all'utente una rappresentazione coerente e coinvolgente della realtà simulata (Ravasio, 2011).

Attualmente, tra i dispositivi maggiormente utilizzati vi sono i visori VR, che includono caschi o occhiali 3D dotati di *display* stereoscopici (Koulieris, 2017). Questi visori

forniscono immagini leggermente differenti per ciascun occhio, permettendo al cervello di elaborarle in modo simile a quanto avviene nella percezione del mondo reale (Koulieris, 2017). Per garantire un'esperienza ottimale, un visore deve includere diversi componenti chiave. Il giroscopio, ad esempio, consente il tracciamento dei movimenti della testa (*Head Tracking*), permettendo un aggiornamento immediato dell'immagine in base ai movimenti dell'utente (Koulieris, 2017). Un sistema audio avanzato dovrebbe simulare la provenienza dei suoni da diverse direzioni. Inoltre, i sistemi integrati di *eye tracking*, basati su infrarossi, rilevano i movimenti oculari per creare un senso realistico di profondità (*depth of field*) (Koulieris, 2017). L'integrazione con dispositivi come guanti sensoriali permette anche il coinvolgimento tattile nell'ambiente virtuale (Koulieris, 2017).

Inoltre, alcuni parametri tecnici sono fondamentali per le esperienze di VR tramite i visori. Il campo visivo (*Field Of View, FOV*) è uno di questi, e rappresenta l'ampiezza dell'angolo visivo percepibile dall'utente (Jerald, 2015). Per ottenere una maggiore immersione e senso di presenza, dovrebbe essere di almeno 100-110 gradi, avvicinandosi al FOV naturale umano, che è di circa 200 gradi in orizzontale (Jerald, 2015). Quando è limitato può far percepire l'ambiente come ristretto o innaturale (Jerald, 2015).

La risoluzione degli schermi del visore è un altro elemento cruciale, poiché influisce direttamente sulla qualità visiva delle immagini di VR (Jerald, 2015). Una risoluzione più alta evita l'effetto *screen-door*, ossia la visibilità della griglia tra i pixel, che potrebbe compromettere l'immersione e causare affaticamento visivo (Jerald, 2015). I visori di ultima generazione offrono risoluzioni per occhio uguali o superiori ai 2160 x 2160 pixel, garantendo migliore nitidezza delle immagini, riducendo l'affaticamento visivo e consentendo all'utente di esplorare gli ambienti in modo più realistico (Jerald, 2015).

Infine, la latenza – ossia il tempo che intercorre tra il movimento dell'utente e l'aggiornamento dell'immagine nel visore – rappresenta un parametro cruciale (Gallagher & Ferrè, 2018). Per un'esperienza fluida e priva di interruzioni, la latenza deve essere più bassa possibile, idealmente sotto i 20 millisecondi (Gallagher & Ferrè, 2018). Essa dipende da fattori come il *frame rate*, che dovrebbe essere compreso tra i 60 e i 120 FPS (frequenza di fotogrammi proiettati al secondo) e dal *refresh-rate*

(aggiornamento dei fotogrammi) che dovrebbe collocarsi tra i 90 e i 120 Hz (Gallagher & Ferrè, 2018). Latenze elevate possono causare effetti negativi, come la *cybersickness*, caratterizzata da sintomi quali nausea, disorientamento, instabilità posturale, affaticamento degli occhi; questo rende l'esperienza sgradevole e fisicamente impegnativa (Gallagher & Ferrè, 2018).

Grazie ai continui sviluppi tecnologici, i visori più recenti permettono una percezione stereoscopica sempre più accurata, garantendo un maggiore coinvolgimento dell'utente e migliorando l'esperienza complessiva nella realtà virtuale (Cipresso et al., 2018).

3. Cenni storici e sviluppo della realtà virtuale

La realtà virtuale ha origini che risalgono a epoche precedenti alla coniazione del termine stesso, con sviluppi significativi che hanno segnato il suo percorso. Un momento cruciale si verifica nel 1838, quando Charles Wheatstone realizzò un esperimento fondamentale per la comprensione della percezione visiva (Bailenson, 2016). Egli dimostrò come il cervello umano potesse unire immagini bidimensionali provenienti dai due occhi in una singola percezione tridimensionale (Bailenson, 2016). Wheatstone scoprì anche come l'osservazione di fotografie stereoscopiche tramite uno stereoscopio potesse generare una sensazione di profondità, contribuendo all'idea di immersione visiva (Bailenson, 2016).

Nel corso del XX secolo, l'emergere della tecnologia informatica rappresentò una vera e propria rivoluzione per la VR. Le prime applicazioni furono prevalentemente di natura militare (Bailenson, 2016). Nel 1929, Edward Link progettò il *Link Trainer* (vedi Figura 4a), il primo simulatore di volo commerciale completamente elettromeccanico (Bailenson, 2016). Questo dispositivo divenne fondamentale durante la Seconda Guerra Mondiale, quando oltre 10.000 unità furono utilizzate per addestrare i piloti, evidenziando l'importanza dell'addestramento simulato (Bailenson, 2016).

Un'altra pietra miliare venne raggiunta nel 1962, quando Morton Heilig sviluppò il *Sensorama*, un dispositivo innovativo nel panorama cinematografico (Bailenson, 2016). Questo sistema era concepito per coinvolgere tutti i sensi, utilizzando altoparlanti stereo, un display 3D stereoscopico, ventilatori, generatori di odori e una sedia vibrante (Bailenson, 2016). L'obiettivo era fornire agli spettatori un'esperienza di visione immersiva e multisensoriale, ponendo le basi per le tecnologie di VR moderne

(Bailenson, 2016).

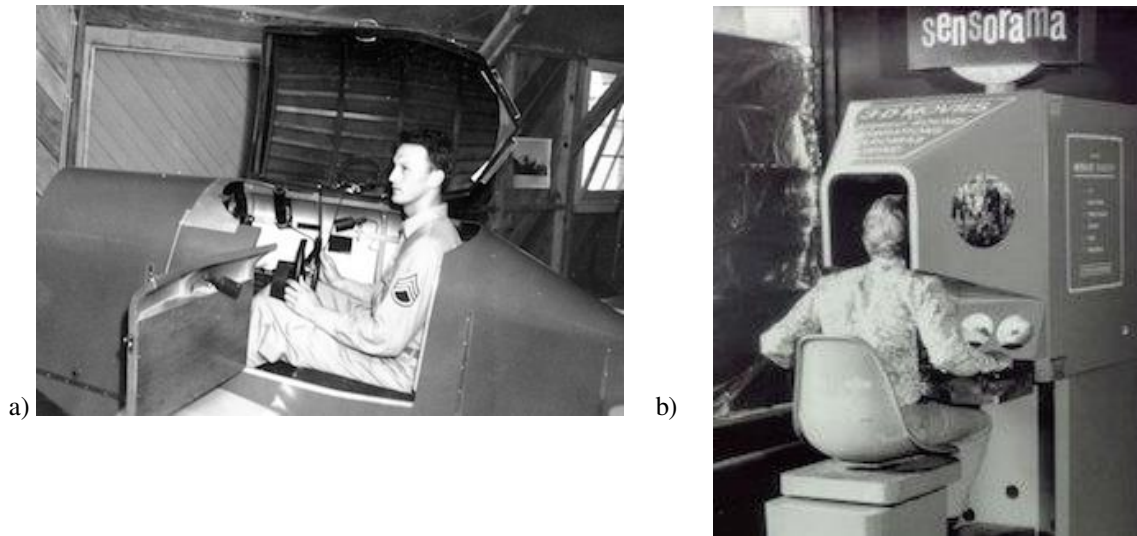


Figura 4. a) *The Link Trainer* (1929) di E. Link. b) *Sensorama* (1962) di M. Heiling.

Morton Heilig è anche noto per aver brevettato nel 1960 il *Telesphere Mask*, il primo HMD in grado di fornire un'ampia visione stereoscopica 3D accompagnata da audio stereo (Bailenson, 2016). Questo dispositivo segnò un passo significativo verso la creazione di esperienze immersive. Tuttavia, il vero precursore degli HMD come li intendiamo oggi è rappresentato dall'*Headsight*, sviluppato nel 1961 da due ingegneri della Philco Corporation (Bailenson, 2016). Progettato per scopi militari, l'*Headsight* consentiva ai soldati di esplorare situazioni pericolose attraverso una visione remota e immersiva (Bailenson, 2016). Era equipaggiato con uno schermo video per ogni occhio e un sistema di tracciamento del movimento magnetico, interconnesso a una telecamera a circuito chiuso (Bailenson, 2016). Questo permetteva di muovere la telecamera in base ai movimenti della testa dell'utente, offrendo una percezione naturale dell'ambiente circostante, anche a distanza (Bailenson, 2016).

Nel 1965, Ivan Sutherland presentò il concetto di *Ultimate Display* durante una mostra, descrivendo uno strumento capace di simulare la realtà in modo così convincente da rendere indistinguibile il virtuale dal reale; questa idea è rimasta alla base di molti principi della realtà virtuale odierna (Bailenson, 2016). Due anni dopo, nel 1968, Sutherland, in collaborazione con il suo studente Bob Sproull, sviluppò il primo visore VR montato sulla testa, noto come "La spada di Damocle" (Bailenson, 2016). Questo

dispositivo, che pendeva dal soffitto a causa del suo peso considerevole, era collegato a un computer e presentava grafiche primitive di oggetti e stanze (Bailenson, 2016).

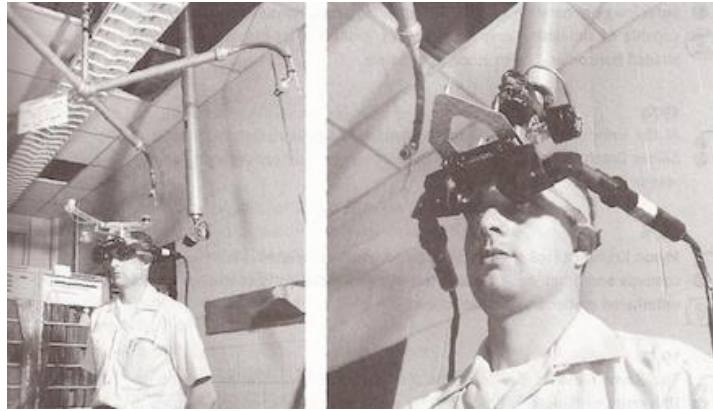


Figura 5. La “spada di Damocle” (1968) di I. Sutherland.

A partire dagli anni '70, il progresso nel campo della VR accelerò notevolmente. Nel 1985, Jaron Lanier e Thomas Zimmerman fondarono la *Virtual Programming Languages Research* (VPL Research), considerata una delle prime aziende dedicate allo sviluppo e alla commercializzazione di dispositivi VR (Bailenson, 2016). Questa società introdusse sul mercato strumenti innovativi come gli occhiali VR, noti come *EyePhone HMD*, e guanti sensoriali, denominati *datagloves*. È proprio in questo contesto che nel 1987 venne coniato per la prima volta il termine "realtà virtuale" (Bailenson, 2016).

Nel 1989, la NASA avviò il progetto VIEW, concepito per addestrare gli astronauti attraverso simulazioni avanzate che utilizzano speciali guanti per una simulazione precisa delle interazioni (Bailenson, 2016). Questi guanti costituirono la base per lo sviluppo del *Nintendo Power Glove*. Nel 1995, Nintendo lanciò il *Virtual Boy*, un visore VR compatibile con la prima console portatile in grado di visualizzare grafica 3D (Bailenson, 2016). Tuttavia, a causa delle vendite deludenti, la produzione fu interrotta l'anno seguente (Bailenson, 2016).

Un altro punto di svolta si verificò nel 2012, quando Palmer Luckey avviò una campagna per lo sviluppo del prototipo del visore *Oculus Rift* (Bailenson, 2016). Questo progetto portò alla realizzazione dell'*Oculus Rift DK1* e alla creazione di un'azienda che, nel 2014, fu acquisita da Mark Zuckerberg (Bailenson, 2016). Da quel momento, il mercato vide un proliferare di dispositivi VR, tra cui l'*Oculus Rift* e l'*HTC Vive*, entrambi compatibili con computer portatili (Bailenson, 2016).

Nel 2018, *Oculus* presentò l'*HMD Half-Dome*, un visore avanzato con un campo visivo di 140 gradi e lenti varifocali (Pierattini, 2024). Con l'introduzione di *Oculus Go* e *Oculus Quest*, la realtà virtuale ha visto la nascita dei primi visori *standalone*, ossia portatili e non più dipendenti da un computer o un telefono (Pierattini, 2024). Negli ultimi anni, questi dispositivi hanno guadagnato popolarità e sono stati dotati di tecnologie sempre più sofisticate (Pierattini, 2024). Attualmente, il costo dei visori VR *standalone* è notevolmente diminuito e l'*hardware* necessario per il loro funzionamento è ormai ampiamente accessibile. Ogni anno si assiste a continui progressi tecnologici: nel 2020 è stato lanciato l'*Oculus Quest 2*, seguito nel 2023 dal *Meta Quest 3* (vedi Figura 6), mentre il *Meta Quest 4* è previsto per il 2026 (Hardware Wallet, 2023). Tra gli altri dispositivi *standalone* di alta qualità resi disponibili nel mercato nel 2023 ci sono: *Pico 4*, *Varjo Aero*, *VIVE XR Elite*, *Xreal Air* (Hardware Wallet, 2023).



Figura 6. *Meta Quest 3*: sviluppato dalla divisione *Reality Labs* di *Meta Platforms* (2023).

4. Applicazioni della realtà virtuale in ambito clinico

La VR sta emergendo come uno strumento estremamente promettente all'interno della psicologia clinica, con un'ampia gamma di applicazioni che spaziano dalla diagnosi al trattamento terapeutico (Freeman et al., 2017; Cipresso et al., 2018). Questo campo di ricerca esplora il potenziale degli ambienti virtuali nel migliorare l'efficacia delle terapie tradizionali e nell'aprire nuove opportunità di intervento clinico (Rizzo et al., 2021). In ambito psicologico, la VR può essere considerata una tecnologia simulativa, cognitiva e incarnata, poiché le esperienze apprese all'interno degli ambienti virtuali possono generalizzarsi al mondo reale, rendendola un efficace strumento terapeutico (Riva, 2022). Con il termine incarnata si fa riferimento al concetto di *embodied cognition*, secondo il quale cognizione ed esperienza umana sono influenzate dal corpo fisico e dall'ambiente in cui esso si muove; infatti, l'utente sperimenta il VE in modo corporeo

(Slater & Sanchez-Vives, 2016). La letteratura scientifica ha posto particolare attenzione sull'uso della VR per affrontare deficit cognitivi, psicologici, motori e funzionali in una varietà di condizioni psicopatologiche. Tra queste vi sono i disturbi d'ansia e dell'umore, i disturbi del comportamento alimentare, i disturbi psicotici e i disturbi neurodegenerativi.

Si espongono di seguito alcune applicazioni cliniche in termini diagnostici e terapeutici.

2.4.1 Diagnosi e valutazione dei disturbi mentali

La maggior parte degli studi condotti sull'impiego della VR nell'ambito psicopatologico si concentra principalmente sul trattamento dei disturbi, piuttosto che sulla valutazione e diagnosi (Wiebe et al., 2022). Tuttavia, negli ultimi anni si è registrato un crescente interesse anche per l'uso della VR nella fase valutativa, portando ad un aumento delle ricerche in questo campo.

I disturbi d'ansia, e quelli ad essi correlati, rappresentano le condizioni maggiormente studiate (Wiebe et al., 2022). La valutazione delle fobie specifiche, ad esempio, si basa spesso sull'analisi di fattori discriminanti che aiutano a distinguere individui sani da quelli con patologie, come i livelli di paura e ansia, le misure fisiologiche correlate (ad es. conduttanza cutanea) e i comportamenti tipici del disturbo (Wiebe et al., 2022). In uno studio che ha esaminato l'aviofobia e l'acrofobia, i partecipanti fobici hanno mostrato livelli di conduttanza cutanea significativamente più elevati rispetto ai controlli sani quando esposti a uno scenario virtuale di volo (Diemer et al., 2016). Un altro studio ha dimostrato che i livelli di ansia provocati dall'esposizione a situazioni di altezza in VR possono essere previsti da indici fisiologici come la conduttanza cutanea e la frequenza cardiaca, con una correlazione positiva tra tali indici e il grado di ansia (Petrescu et al., 2020). In generale, i pazienti con fobie mostrano risposte fisiologiche più intense, comportamenti di evitamento e una maggiore discriminazione della paura rispetto ai soggetti sani (Wiebe et al., 2022).

Per quanto riguarda il disturbo d'ansia sociale, la VR viene impiegata per confrontare individui con ansia sociale e controlli sani all'interno di ambienti virtuali che simulano situazioni sociali (Wiebe et al., 2022). In studi che riproducono scenari di pubblico parlante, i partecipanti con ansia sociale manifestano livelli più elevati di ansia e disagio, soprattutto quando il pubblico volge lo sguardo verso di loro, oltre a evitare

maggiormente il contatto visivo rispetto ai controlli sani (Cornwell et al., 2010; Kim et al., 2018). Anche lo studio di Felnhorfer e colleghi (2019) supporta questi risultati, dimostrando che l'esposizione a segnali sociali virtuali provoca una reazione fisiologica più intensa e valutazioni soggettive di paura più elevate nei partecipanti con ansia sociale.

Nella revisione condotta da Wiebe et al. (2022), viene riportato un singolo studio sull'impiego della VR per la valutazione del disturbo d'ansia generalizzato (*Generalized Anxiety Disorder*, GAD). Guitard e colleghi (2019) hanno impiegato un sistema CAVE per esporre i partecipanti a tre scenari: uno neutro, uno catastrofico standardizzato e uno catastrofico personalizzato attraverso l'immaginazione. In quest'ultimo caso lo scenario è stato creato e adattato sulla base delle paure e ansie dei singoli partecipanti e, piuttosto che usare uno scenario standard, i partecipanti sono stati guidati ad immaginare situazioni per loro emotivamente rilevanti e spaventose, per poi integrarle nel VE (Guitard et al., 2019). I risultati hanno mostrato una maggiore reazione di ansia nei due scenari catastrofici rispetto a quello neutro, senza però significative differenze tra i due scenari catastrofici (Guitard et al., 2019).

Nel contesto del disturbo post-traumatico da stress (*Post Traumatic Stress Disorder*, PTSD), la VR viene utilizzata per esporre i partecipanti a stimoli traumatici, analizzando le loro risposte fisiologiche (Wiebe et al., 2022). In più studi è emerso che i partecipanti con PTSD, sia a livello completo che sottosoglia, presentano risposte di conduttanza cutanea e frequenza cardiaca più elevate rispetto ai controlli sani (Costanzo et al., 2014; Maples-Keller et al., 2019; Roy et al., 2013).

L'impiego della VR nella valutazione dei disturbi ossessivo-compulsivi (DOC) è ancora poco esplorato, nonostante le potenzialità promettenti. Diversi studiosi hanno utilizzato il *Virtual Multiple Errands Test* (VMET), che permette di valutare i deficit esecutivi presenti in questo disturbo (Wiebe et al., 2022). In tali studi, i pazienti con DOC hanno dimostrato prestazioni cognitive significativamente inferiori rispetto ai controlli sani, suggerendo l'utilità della VR per valutazioni neurocognitive ecologiche (Cipresso et al., 2013; La Paglia et al., 2012; La Paglia et al., 2014; Pedroli et al., 2019). Per esempio, nello studio di Pedroli e colleghi (2019) veniva chiesto ai partecipanti di compiere un elenco di attività precise, rispettando delle regole, all'interno di un supermercato virtuale, e sono state analizzate le seguenti variabili: attenzione sostenuta, mantenimento

della corretta sequenza dell'attività, memorizzazione delle istruzioni, attenzione divisa, corretta organizzazione dei materiali, autocorrezioni, assenza di perseverazioni. In accordo con l'analisi proposta da Cipresso e colleghi (2013), le attività che permettevano maggiormente di discriminare i partecipanti con DOC da quelli sani, erano quelle che prevedevano un comportamento che si discostava dalla normale esecuzione, richiedendo al contempo attenzione ed elaborazione di informazioni diverse.

L'utilizzo della VR per la valutazione dei disturbi depressivi è anch'essa in fase esplorativa. Nella revisione sistematica di Wiebe et al. (2022), sono stati individuati solo due studi; entrambi analizzano le differenze nei processi cognitivi tra individui con depressione e controlli sani, mostrando come il gruppo depressivo riporti prestazioni significativamente peggiori in termini di navigazione spaziale, memoria spaziale, processamento visivo e attivazione dell'attenzione in ambienti virtuali (Cornwell et al., 2010; Camacho-Conde et al., 2021).

Passando ad altre categorie psicopatologiche, anche i disturbi del comportamento alimentare (DCA) possono essere efficacemente valutati tramite VR. Gli studi in letteratura sono numerosi e all'interno di essi vengono esaminati molteplici fattori, tra i quali: esposizione a stimoli alimentari virtuali, distanza interpersonale, memoria spaziale, percezione corporea (Wiebe et al., 2022). Dalle ricerche che utilizzano stimoli alimentari virtuali emerge che l'esposizione ad alimenti ad alto contenuto calorico induceva ansia, depressione, disagio soggettivo, insoddisfazione e distorsione dell'immagine corporea in pazienti con anoressia nervosa, bulimia nervosa e disturbi alimentari non meglio specificati, in misura più elevata rispetto ai controlli sani (Ferrer-Garcia et al., 2009; Gutiérrez-Maldonado et al., 2010).

Nel caso dei disturbi dello spettro schizofrenico (*Schizophrenia Spectrum Disorders*, SSD), gli studi di VR sono molto eterogenei, in linea con la complessità di questi stati psicopatologici (Freeman et al., 2017). La VR permette di ricreare ambienti virtuali per valutare le interazioni dei soggetti con altri *avatar* in diverse condizioni di stress sociale, evidenziando elementi discriminatori tra partecipanti con SSD e controlli sani (Wiebe et al., 2022). Dagli studi emergono in maniera ricorrente alcuni elementi tipici dei disturbi psicotici, come ideazioni persecutorie verso gli altri *avatar*, disagio sociale, mantenimento di distanze spaziali inadeguate (Wiebe et al., 2022). Gli studi che hanno

esaminato le interazioni sociali virtuali in pazienti con schizofrenia e disturbo schizoaffettivo hanno rilevato un elevato senso di presenza, un forte realismo esperienziale e una buona accettazione degli ambienti virtuali da parte dei partecipanti (Rus-Calafell, Gutiérrez-Maldonado & Ribas-Sabaté, 2012). Inoltre, la letteratura evidenzia numerose ricerche che utilizzano la VR per valutare i noti deficit cognitivi e funzionali nei pazienti con SSD, tra cui le difficoltà di orientamento spaziale, le capacità funzionali nella vita quotidiana, la memoria prospettica, le funzioni esecutive e la teoria della mente. Tutti questi ambiti risultano significativamente compromessi nella popolazione clinica rispetto ai controlli sani (Wiebe et al., 2022).

Infine, in ambito diagnostico, vi sono indicazioni promettenti sull'utilizzo della VR per distinguere le condizioni di demenza e disturbo cognitivo lieve (*Mild Cognitive Impairment*, MCI) dagli stati di salute cognitiva (Wiebe et al., 2022). Alcune evidenze suggeriscono inoltre che la VR possa essere impiegata per differenziare MCI e malattia di Alzheimer, in particolare attraverso compiti di navigazione spaziale, un'abilità che risulta significativamente compromessa anche nelle fasi iniziali dell'Alzheimer (Moussavi, Kimura & Lithgow, 2022). Un ulteriore elemento discriminatorio su cui si sono concentrati diversi studiosi è il deficit delle capacità mnemoniche, con particolare attenzione a indicatori come la memoria prospettica, la capacità di richiamo, il riconoscimento dei ricordi e la memoria spaziale (Plancher et al., 2012). In generale, le prestazioni mnemoniche risultano ridotte sia nei pazienti con Alzheimer che in quelli con MCI rispetto ai controlli sani, con compromissioni più gravi e diffuse nel primo gruppo (Plancher et al., 2012).

Gli studi indicano che le valutazioni effettuate tramite VR non solo offrono un ambiente più ecologicamente valido, ma garantiscono anche una maggiore precisione e sensibilità nel rilevare differenze rispetto ai metodi diagnostici tradizionali (Wiebe et al., 2022). Tuttavia, prima che tali strumenti possano essere integrati nell'assistenza clinica *standard*, è necessario condurre ulteriori studi di validazione (Wiebe et al., 2022).

In sintesi, la VR si configura come uno strumento utile per il supporto diagnostico in varie condizioni psicopatologiche. Al momento, le evidenze più consolidate riguardano l'uso della VR per la valutazione di fobie specifiche, ansia sociale e disturbi psicotici. Tuttavia, campi come il disturbo ossessivo-compulsivo, i disturbi del comportamento alimentare e le demenze presentano prospettive promettenti (Wiebe et al., 2022).

2.4.2 *Trattamento dei disturbi mentali*

Le ricerche sul trattamento dei disturbi mentali hanno da tempo riconosciuto il potenziale della VR come strumento terapeutico.

La revisione sistematica di Freeman et al. (2017) evidenzia come la VR sia stata ampiamente utilizzata nello studio e nel trattamento dei disturbi d'ansia, con particolare attenzione a fobie specifiche, ansia sociale e disturbo da stress post-traumatico. Studi meno numerosi si sono concentrati sul disturbo ossessivo-compulsivo e sul disturbo d'ansia generalizzato. L'intervento più comune in questo ambito è la *Virtual Reality Exposure Therapy* (VRET), una tecnica che consente ai pazienti di essere esposti in modo graduale e sicuro a stimoli che evocano paura o ansia, ricreando esperienze realistiche che sarebbero difficili da controllare nel mondo reale (Cipresso et al., 2018). La VRET, condotta con il supporto di un terapeuta, permette di gestire le risposte psicologiche e fisiologiche dei pazienti, favorendo un lavoro terapeutico mirato e progressivo (Cipresso et al., 2018).

Nonostante la carenza di studi randomizzati di alta qualità e la scarsità di indagini sui meccanismi di mediazione del trattamento e sul confronto di diverse tecniche, le evidenze disponibili suggeriscono che i trattamenti VR siano comparabili, in termini di efficacia, ai trattamenti reali, con un'elevata validità ecologica e standardizzazione degli ambienti ricreati (Wiebe et al., 2022; Freeman et al., 2017). Le revisioni sistematiche hanno dimostrato un'ampia efficacia della VR, con prove del trasferimento dei benefici dal mondo virtuale a quello reale (Wiebe et al., 2022; Freeman et al., 2017). Inoltre, i *follow-up* a lungo termine indicano che gli effetti benefici delle terapie VR persistono per anni dopo l'intervento (Freeman et al., 2017). I dispositivi VR utilizzati per il trattamento includono sistemi come CAREN (*Computer Assisted Rehabilitation Environment*), che permette al paziente di camminare su una piattaforma immersa in un ambiente a 360°, il CAVE, con immagini 3D proiettate su pareti e pavimento con cui il soggetto può interagire, e dispositivi HMD o simulatori di volo (Freeman et al., 2017). Indipendentemente dal dispositivo impiegato, un elemento cruciale per l'efficacia terapeutica sembra essere il senso di presenza che i partecipanti sperimentano (Freeman et al., 2017).

La VRET è stata ampiamente utilizzata nei disturbi fobici ed è una tecnica terapeutica con l'obiettivo di diminuire la risposta di paura tramite i meccanismi di estinzione e/o

assuefazione (Wiebe et al., 2022). Diversi studi hanno indagato l'efficacia della VRET in fobie specifiche, come acrofobia, aviofobia e aracnofobia, dimostrando un'efficacia paragonabile, e talvolta superiore, alle terapie di esposizione immaginativa e in vivo tradizionali (Wiebe et al., 2022). In alcuni casi, la VRET ha mostrato superiorità anche rispetto a tecniche alternative come il rilassamento, la terapia cognitiva o il *biofeedback* online (Wiebe et al., 2022).

Nel trattamento del disturbo da ansia sociale si riscontra nuovamente un ampio utilizzo della VRET che, in questo caso, viene utilizzata per esporre i pazienti a situazioni sociali tipicamente ansiogene, come parlare in pubblico (Wiebe et al., 2022). Gli studi analizzati nella revisione sistematica di Wiebe et al. (2022) mostrano come la VRET sia efficace nel ridurre i sintomi di ansia sociale, con un impatto positivo maggiore rispetto ai gruppi di controllo in lista d'attesa, sebbene i confronti con l'esposizione in vivo tradizionale non sempre rivelino differenze significative. Alcune discrepanze nei risultati potrebbero essere attribuite a fattori individuali non considerati, come le aspettative, la motivazione o l'autoefficacia percepita dai partecipanti, che possono influenzare l'esito terapeutico (Wiebe et al., 2022).

Nel trattamento del PTSD, la VRET viene utilizzata seguendo i principi tradizionali dell'esposizione; all'interno dell'ambiente virtuale i pazienti si confrontano con i loro ricordi traumatici (su un piano cognitivo, emotivo e comportamentale), in un ambiente controllato e supportato del terapeuta che guida l'esperienza (Rizzo et al., 2009). Questo approccio è stato particolarmente studiato nei veterani di guerra o nei militari con PTSD legato a esperienze belliche (Reger et al., 2016). Lo studio di Reger et al. (2016) ha rilevato una significativa riduzione dei sintomi del PTSD, come la frequenza cardiaca a riposo e i deliri persecutori, nei partecipanti che hanno seguito un ciclo di VRET prolungato rispetto ai controlli. Il PTSD legato alla guerra rappresenta uno degli ambiti in cui la VRET ha dimostrato maggiore efficacia (Wiebe et al., 2022).

Nel trattamento del GAD, l'utilizzo della VR è più complesso a causa dell'intrinseca aspecificità della fonte di ansia; per tale motivo viene utilizzata principalmente per promuovere il rilassamento e la *mindfulness* attraverso ambienti virtuali (Wiebe et al., 2022). Uno studio di Tarrant et al. (2018) ha misurato l'attività EEG e l'ansia di stato al basale, dopo cinque minuti di riposo e una terza volta o in seguito ad un'esperienza VR di *mindfulness* basata sulla natura o ad un periodo di riposo ad occhi aperti. Sebbene

entrambe le condizioni abbiano ridotto l'ansia e aumentato l'attività alfa dell'EEG, solo l'esperienza VR ha prodotto una riduzione significativa dell'attività beta globale e regionale, evidenziando un beneficio aggiuntivo dell'uso della VR nel trattamento del GAD (Tarrant et al., 2018).

Il trattamento del DOC tramite VR è ancora poco diffuso, e richiede ulteriori studi per consolidare i risultati fino ad oggi ottenuti. Nella revisione condotta da Wiebe et al. (2020), sono stati inclusi due studi che suggeriscono come l'esposizione a stimoli virtuali possa indurre efficacemente una risposta emotiva nei pazienti affetti da DOC, e come la VRET sembri in grado di ridurre l'intensità sintomatologica.

Per quanto riguarda i disturbi depressivi, la letteratura scientifica sulla terapia VR è leggermente più consistente rispetto all'ambito diagnostico, nonostante anch'essa necessiti di essere approfondita per ottenere evidenze più solide. In due studi recenti, Paul e colleghi (2022) e Colombo e colleghi (2022) hanno confrontato l'intervento di attivazione comportamentale (*Behavioral Activation*, BA) tradizionale con quello supportato dalla VR in pazienti con DDM. La BA è utile in persone che soffrono di depressione perché aiuta a ridurre i comportamenti evitanti e a diventare più attivi dal punto di vista comportamentale, incoraggiando a partecipare ad attività gratificanti o che generano un senso di realizzazione (Paul et al., 2022). Questo processo favorisce il recupero del rinforzo positivo perduto, contribuendo così al miglioramento dell'umore (Paul et al., 2022). Entrambi gli studi sopracitati hanno riportato una significativa riduzione della sintomatologia depressiva, con un aumento dell'attività paragonabile tra i due approcci terapeutici (Paul et al., 2022; Colombo et al., 2022). Inoltre, il senso di presenza e la possibilità di interazione sociale caratteristici dei mondi virtuali si sono dimostrati molto efficaci nel trattamento di problemi come l'isolamento sociale e la mancanza di motivazione tipici dei pazienti con DDM (Cho, Lee & Kim, 2024).

Un altro esempio interessante di applicazione della VR nella depressione è lo studio di Habak e colleghi (2020), in cui è stato sviluppato un VE che incentivava il comportamento esplorativo dei partecipanti attraverso la presenza di premi visivi, come immagini positive che apparivano in risposta alle esplorazioni del paziente. Gli utenti si trovavano inizialmente in una stanza virtuale spoglia che, all'aumentare della loro interazione con essa, si arricchiva di stimoli positivi: questo permetteva ai pazienti di associare i comportamenti di apertura e curiosità ad esperienze di rinforzo positivo

(Habak et al., 2020). Al termine di queste sessioni, sono stati osservati miglioramenti nell'umore e nel benessere, e una riduzione dei livelli di *hopelessness* nei partecipanti (Habak et al., 2020). Ulteriori ricerche hanno esplorato l'impiego della VR in pazienti con depressione concentrandosi su molteplici fattori: la gestione dello stress, i benefici dei giochi VR per migliorare le abilità motorie, cognitive e di equilibrio in pazienti anziani, la diminuzione dell'autocritica e l'aumento dell'autocompassione, e la *mindfulness* (Wiebe et al., 2022). Ad esempio, la revisione sistematica di Porrás-García e colleghi (2024) evidenzia l'efficacia del *training* cognitivo basato su VR nel migliorare sintomi cognitivi e depressivi in pazienti anziani. Risultati particolarmente positivi sono stati ottenuti nel potenziamento di memoria, capacità visuospatiali e misure correlate ai sintomi depressivi e al benessere generale, mentre sono stati meno significativi gli effetti sulle funzioni esecutive, attenzione e cognizione globale (Porrás-García et al., 2024).

Cho, Lee e Kim (2024) sottolineano come i trattamenti per disturbi depressivi che fanno uso della VR vengano sempre più integrati anche nella telepsichiatria e che, combinando le tecnologie immersive con la pratica clinica a distanza, si aprono possibilità di intervento e trattamento psichiatrico progressivamente più vantaggiose, in termini di efficacia e accessibilità al trattamento. Ad oggi permangono barriere significative come il costo dei dispositivi VR e la necessità di professionisti che abbiano una formazione specializzata in questo campo ma, complessivamente, dopo varie sedute terapeutiche VR si arriva ad un miglioramento della sintomatologia depressiva tale da considerare questo approccio molto promettente e meritevole di approfondimenti (Cho, Lee & Kim, 2024).

Passando all'ambito dei DCA, la VR è stata principalmente utilizzata per modificare la percezione corporea dei pazienti, integrandosi in programmi terapeutici più ampi (Wiebe et al., 2022). Un esempio di rilievo è la Terapia Cognitiva Esperienziale sviluppata dal gruppo di Giuseppe Riva, che combina le tecniche di terapia cognitivo comportamentale con interventi basati sulla VR (Riva et al. 2003). In uno studio su pazienti con *binge eating disorder* (BED) e obesità, gli obiettivi posti dai ricercatori durante l'analisi di intervento includevano la perdita di peso, il miglioramento dell'immagine corporea e dell'auto accettazione e un maggiore controllo sull'alimentazione; i risultati hanno mostrato miglioramenti significativi in quasi tutti i

parametri valutati (Riva et al., 2003). Adattando gli obiettivi di lavoro, la Terapia Cognitivo Esperienziale si è rivelata utile anche per trattare con anoressia nervosa, con esiti positivi nella percezione corporea e nella soddisfazione personale (Wiebe et al., 2022). In altre ricerche è stata utilizzata la VRET per modulare i comportamenti alimentari patologici lavorando su stimoli alimentari virtuali conducendo a risultati molto promettenti (Wiebe et al., 2022). Complessivamente, le ricerche condotte nell'area dei DCA sono molteplici e indicano una maggiore efficacia della Terapia Cognitivo Esperienziale rispetto ai trattamenti tradizionali come la CBT o i programmi psicoeducativi (Wiebe et al., 2022).

Nel trattamento dei disturbi psicotici, come per la diagnosi, l'uso della VR è ancora oggetto di studio, ma negli ultimi anni stanno emergendo approcci innovativi (Freeman et al., 2017). Un esempio particolarmente degno di nota è rappresentato dall'*AVATAR Therapy*, utilizzata per il trattamento delle allucinazioni verbali uditive persistenti in pazienti con disturbi psicotici (Craig et al., 2018). In questo tipo di terapia, i pazienti interagiscono con il terapeuta e un *avatar* che rappresenta le loro allucinazioni, anch'esso controllato dal terapeuta, il cui obiettivo è ridurre progressivamente la potenza delle allucinazioni stesse (Craig et al., 2018). Questo approccio ha dimostrato di ridurre non solo i sintomi delle allucinazioni, ma anche quelli depressivi, migliorando la qualità della vita e riducendo le convinzioni persecutorie dei pazienti (Craig et al., 2018). La VR si è dimostrata complessivamente efficace anche nel potenziamento delle abilità sociali tipicamente compromesse nei pazienti con schizofrenia, lavorando su aspetti quali le abilità di teoria della mente, l'ansia sociale, l'evitamento, il senso di disagio e la sintomatologia negativa associati alla malattia (Wiebe et al., 2022). Altri gruppi di studiosi hanno posto la loro attenzione sui *training* cognitivi svolti mediante VR; per esempio, La Paglia et al. (2013) hanno sviluppato il *Virtual Attention and Executive-Function Training*, in cui i pazienti con schizofrenia dovevano affrontare attività quotidiane in ambienti virtuali comportandosi in modo adeguato. Al termine delle sessioni i pazienti hanno mostrato miglioramenti nelle capacità neuropsicologiche (Paglia et al., 2013).

Infine, nell'ambito delle demenze, l'applicazione della VR ha fornito risultati promettenti, suggerendo che questa tecnologia potrebbe migliorare il funzionamento cognitivo nei pazienti con declino cognitivo lieve e in coloro affetti da forme iniziali di

Alzheimer o morbo di Parkinson. (Wiebe et al., 2022). Sebbene alcune ricerche abbiano indicato che livelli più elevati di immersione nella VR possano garantire una maggiore validità ecologica, gli studi esaminati nella revisione di Wiebe et al. (2020) non hanno sempre impiegato tecnologie completamente immersive come gli HMD. Nonostante ciò, le differenze nei risultati non sembrano essere significative in relazione al tipo di dispositivo VR utilizzato (Wiebe et al., 2022). In conclusione, le evidenze si possono considerare generalmente positive, anche se, soprattutto per le forme più gravi di demenze, sono necessarie ulteriori ricerche prima che questi interventi vengano considerati efficaci (Wiebe et al., 2022).

La ricerca attuale mostra che la VR ha trovato le sue principali applicazioni nella terapia di esposizione per i disturbi d'ansia, come le fobie specifiche e l'ansia sociale, ambiti in cui le evidenze a supporto sono particolarmente solide. Allo stesso modo, sono emerse prove significative riguardo all'impiego della VR nei programmi di allenamento cognitivo per i pazienti affetti da demenza (Wiebe et al., 2022). A proposito del trattamento con VR di altri disturbi come i DCA e il PTSD, i risultati sono talvolta contrastanti e necessitano approfondimenti (Wiebe et al., 2022). Sebbene la VRET sembri destinata a divenire una componente stabile nella gestione clinica dei pazienti, esistono altri approcci altrettanto promettenti, ma ancora in fase sperimentale (Wiebe et al., 2022).

2.4.3 Vantaggi e limiti dell'uso della realtà virtuale in ambito clinico

L'uso della VR in ambito clinico, compresa la diagnosi e il trattamento dei disturbi depressivi, è caratterizzata da notevoli vantaggi. Primo tra essi l'innovativa possibilità di coinvolgere i pazienti in ambienti controllati e personalizzati (Porrás-García et al., 2024). Inoltre, consente un'interazione immersiva che migliora l'*engagement* rispetto alle terapie tradizionali e le simulazioni realistiche possono facilitare l'apprendimento e la pratica di nuove abilità adattive (Cho et al., 2024b). Un altro grande vantaggio della VR è il suo potenziale di ridurre la stigmatizzazione spesso associata alla richiesta di aiuto psicologico, offrendo ai pazienti una modalità discreta e accessibile per occuparsi della loro salute mentale e ricevere trattamenti psicologici (Cho et al., 2024a). L'utilizzo della VR in telepsichiatria consente anche a chi è geograficamente lontano dai centri di cura di accedere a interventi di alta qualità, contribuendo a ridurre le disuguaglianze

nell'accesso all'assistenza sanitaria (Cho et al., 2024a). Anche le *terapie* digitali che integrano la VR con l'intelligenza artificiale stanno evidenziando miglioramenti nella personalizzazione del trattamento e nella possibilità di fornire un monitoraggio continuo dei sintomi, aumentando la precisione e la tempestività degli interventi terapeutici (Gussoni et al., 2024).

Tuttavia, nonostante i progressi incoraggianti nell'ambito della VR, permangono ancora alcune limitazioni rispetto agli interventi diagnostici e terapeutici realizzati nel contesto reale, le quali sono fondamentali da considerare anche per indirizzare le ricerche future (Rizzo et al., 2021). In primo luogo, molti pazienti sperimentano disagio fisico durante l'uso della VR: il cosiddetto stato di *cybersickness* caratterizzato da sintomi come nausea e disorientamento limita l'applicabilità universale di queste tecnologie in ambito clinico (Porras-Garcia et al., 2024). Questo avviene soprattutto quando un sistema non è ottimizzato e può limitare l'efficacia complessiva del trattamento (Porras-Garcia et al., 2024). Inoltre, l'adozione della VR comporta anche costi iniziali elevati sia per i dispositivi che per la formazione dei terapeuti, creando potenziali barriere economiche e di accesso, perlopiù in strutture con *budget* limitati (Porras-Garcia et al., 2024). Le questioni relative alla *privacy* dei dati sono un'altra sfida cruciale: le tecnologie immersive raccolgono grandi quantità di dati sensibili che necessitano di protezione rigorosa per prevenire abusi e violazioni etiche; questo mette in luce la necessità di robusti protocolli di protezione dei dati (Cho et al., 2024b). Infine, nonostante i promettenti risultati finora ottenuti, manca ancora una standardizzazione degli interventi di VR in ambito clinico, il che rende difficile valutarne la reale efficacia a lungo termine (Porras-Garcia et al., 2024). Molti degli studi esistenti si basano su campioni limitati e sono necessari ulteriori studi longitudinali per comprendere meglio l'impatto della VR sulla salute mentale (Porras-Garcia et al., 2024). Per garantire una futura integrazione sistematica della VR in ambito sanitario, è indispensabile disporre di un solido supporto empirico, replicabile e ancorato a un modello teorico coerente, che risponda a rigorosi criteri scientifici, etici e legali (Rizzo et al., 2021).

Pertanto, è cruciale condurre studi clinici pragmatici su vasta scala e *trial* clinici randomizzati, caratterizzati da alti standard metodologici e qualitativi, al fine di individuare i processi psicologici e cognitivi coinvolti e identificare con precisione le popolazioni di pazienti che possono trarre i maggiori benefici dall'uso della VR (Rizzo

et al., 2021). Con un ulteriore sviluppo della ricerca e un consolidamento delle evidenze, la VR ha il potenziale di rivoluzionare il campo della psicologia clinica, migliorando sia l'accessibilità che l'efficacia degli interventi diagnostici e terapeutici.

3° Capitolo: La ricerca

1. Ipotesi sperimentali

Questa tesi esplora il legame tra l'EDA e le prestazioni cognitive in partecipanti con e senza sintomi depressivi, con particolare attenzione alla componente fasica dell'EDA e alla prestazione in compiti cognitivi svolti in un ambiente di VR. La letteratura precedentemente citata evidenzia l'esistenza di un legame tra EDA e funzioni cognitive, e rileva difficoltà cognitive associate alla sintomatologia depressiva. Basandosi su questo quadro, si ipotizza che, nel gruppo sperimentale con sintomi depressivi, una risposta fasica EDA ridotta durante i compiti cognitivi possa riflettersi in una minore accuratezza nel loro svolgimento rispetto ai partecipanti di controllo, suggerendo una difficoltà nel processare gli stimoli cognitivi in modo efficace legata alle ridotte SCR. In particolare, si attende una minore percentuale di accuratezza nel compito dell'*N-Back*.

2. Metodo

3.2.1 Partecipanti

Il campione di questo studio includeva inizialmente 102 persone, ma è stato ridotto a 100 dopo l'esclusione di due partecipanti per ragioni sperimentali. Il campione finale, reclutato per il progetto europeo EXPERIENCE, comprendeva 80 donne e 20 uomini, di età compresa tra 19 e 28 anni ($M = 23.2$; $DS = 1.7$) e un livello medio di istruzione di circa 16,4 anni ($DS = 1.09$). Per essere inclusi, i partecipanti dovevano rispettare i seguenti criteri:

- Età compresa tra i 18 e i 35 anni
- Essere privi di patologie neurologiche (specialmente emicrania), cardiovascolari e psichiatriche
- Non aver iniziato terapie psicofarmacologiche che potessero alterare il sistema nervoso centrale e autonomo da meno di sei mesi precedenti
- Ottenere un punteggio al *Patient Health Questionnaire – 9* (PHQ – 9) ≥ 9 per essere inclusi nel gruppo sperimentale o un punteggio ≤ 5 per essere inclusi nel gruppo di controllo.

La fase di reclutamento includeva la compilazione di un questionario *online* di screening, condotta su Qualtrics, proposta nei principali gruppi social dei corsi dell'Università di Padova; il questionario era volto a verificare i criteri di inclusione e a raccogliere i contatti (telefono/e-mail) dei candidati che acconsentivano alla partecipazione tramite consenso informato. Gli interessati sono stati poi ricontattati per confermare i requisiti, ricevere le informazioni generali sullo studio, fissare data e orario dell'esperimento e fornire le indicazioni sul luogo. Le raccomandazioni rispetto alla seduta sperimentale includevano evitare alcol e sostanze stupefacenti dal giorno prima della sessione e non assumere sostanze stimolanti, come caffeina e nicotina, nelle ore precedenti la sessione. Il giorno prima dell'esperimento, i partecipanti ricevevano un promemoria e un modulo per il compenso, fissato a 25€.

3.2.2 Strumenti

3.2.2.1 Sensori Shimmer

I dispositivi Shimmer (Shimmer Research Ltd., 2023) sono strumenti portatili e *wireless* utilizzati per rilevare parametri fisiologici e cinematici in tempo reale. Per il presente studio sono stati impiegati i modelli *Shimmer3 GSR Sensor Unit* per misurare la conduttanza cutanea e *Shimmer3 ECG Sensor Unit* per monitorare la frequenza cardiaca.

Prima di ogni sessione, i dispositivi venivano ricaricati e impostati mediante il *software Consensus Base15*, associando un ID specifico a ciascun partecipante. Lo *Shimmer3 GSR* (vedi Figura 7), è dotato di 3 cavi con 3 canali; uno di questi consente anche la registrazione del segnale fotoplethimografico. Il dispositivo è stato fissato al polso della mano non dominante del partecipante, con due elettrodi scuri per la conduttanza cutanea fissati sull'ultima falange del dito indice e medio, e un terzo elettrodo (di colore chiaro) per il fotoplethimografo.



Figura 7. *Shimmer3 GSR Sensor Unit* (Shimmer Research Ltd., 2023).

Per quanto riguarda lo *Shimmer3 ECG*, è composto da 5 fili e 4 canali per la misurazione dell'ECG, e si integra con un accelerometro, un giroscopio, un magnetometro e un altimetro. In questo studio, sono stati applicati 3 elettrodi monouso e adesivi secondo il *triangolo di Einthoven*, posizionando un elettrodo sotto ciascuna clavicola e il terzo nel quinto spazio intercostale a sinistra. Prima di applicare gli elettrodi, si effettuava una leggera abrasione della pelle utilizzando un batuffolo di cotone imbevuto di alcol, seguita dall'uso di pasta abrasiva *Nuprep* per esfoliare delicatamente la zona e rimuovere le cellule morte, garantendo così una rilevazione più efficace del segnale cardiaco; seguivano detersione e asciugatura. Gli elettrodi applicati erano dotati di tre cavi lunghi circa 45 cm collegati allo *Shimmer3 ECG* posto su una fascia da mettere in vita. Al termine della sessione sperimentale, i sensori Shimmer venivano disattivati e rimossi dai rispettivi cinturini, quindi riposti nella loro base per consentire l'importazione e l'esportazione dei dati registrati durante l'esperimento.

3.2.2.2 *Visore*

Il dispositivo di VR impiegato dai partecipanti era un *HP Reverb G2*, edizione *Ominicept* (vedi Figura 8). Questo visore si connetteva a un laptop da *gaming* Acer Predator Helios 300, dotato di un processore i7-11800H, una scheda grafica NVIDIA GeForce RTX 3070 con 8 GB di memoria, un display QHD da 16,8 pollici a 165 Hz, 32 GB di RAM DDR4 e SSD NVMe da 512 GB. Il collegamento avveniva tramite un cavo di 6 metri.

Il visore era dotato di sensori che tracciano i movimenti muscolari e oculari, monitorando anche la grandezza delle pupille e la frequenza cardiaca. Includeva una fotocamera facciale e un sistema audio composto da due altoparlanti regolabili,

posizionati all'altezza delle orecchie. Le lenti LCD offrivano una risoluzione di 2160 x 2160 pixel. Inoltre, pur essendo fornito di un *joystick* per mano, in questo studio ne è stato utilizzato solo uno di essi, poiché l'altra mano era impegnata con il sensore *Shimmer3 GSR*. Per una vestibilità personalizzata, il visore disponeva di una rotella posteriore per la regolazione della misura e di una fascia superiore per l'altezza.



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

3.2.2.3 *Patient Health Questionnaire – 9*

Il *Patient Health Questionnaire – 9* (PHQ – 9), versione breve del *Patient Health Questionnaire* (PHQ), è uno questionario autosomministrabile per individuare, monitorare e valutare la gravità dei sintomi depressivi, utile sia nello *screening* sia nel *case-finding*. Derivato dal *Primary Care of Mental Disorders* (PRIME-MD) (Spitzer, Kroenke & Williams, 1999), il PHQ – 9 esamina i sintomi depressivi elencati nel DSM-IV, e confermati nel DSM-5, attraverso 9 *item* relativi alla frequenza di comparsa dei sintomi nelle ultime due settimane. I partecipanti rispondono usando una scala *Likert* a quattro punti che prevede le seguenti opzioni: “mai” (0), “alcuni giorni” (1), “più della metà dei giorni” (2), “quasi tutti i giorni” (3).

Il punteggio totale del PHQ – 9 varia tra 0 e 27, e *cut-off* specifici definiscono i livelli di gravità dei sintomi depressivi nel seguente modo (Gilbody et al., 2007):

- Depressione assente o minima (punteggi compresi tra 0 – 4)
- Depressione lieve (punteggi compresi tra 5 – 9)
- Depressione moderata (punteggi compresi tra 10 – 14)

- Depressione moderatamente severa (punteggi compresi tra 15 – 19)
- Depressione severa (punteggi compresi tra 20 – 27)

Nel presente studio, è stata utilizzata solo la prima parte del questionario, mentre la seconda, che riguarda la compromissione funzionale causata dalla depressione, è stata omessa poiché non influenza il punteggio finale. Il PHQ – 9 ha funto da strumento di screening del campione, per dividere i partecipanti: coloro che hanno ottenuto un punteggio ≥ 9 sono stati inseriti nel gruppo sperimentale con sintomi depressivi, mentre quelli che hanno ottenuto un punteggio ≤ 5 sono stati inseriti nel gruppo di controllo.

3.2.2.4 *Intervista costruita ad hoc*

L'intervista creata ad hoc somministrata ai partecipanti prima della sessione sperimentale serviva per raccogliere le variabili sociodemografiche e per rilevare informazioni anamnestiche che potevano alterare la *performance* cognitiva.

Le variabili sociodemografiche sono state:

- età
- genere
- anni di scolarità
- dominanza manuale
- peso e altezza per ricavare il BMI

Le variabili anamnestiche raccolte sono state:

- problemi alla vista corretti da occhiali o lenti,
- presenza di daltonismo,
- abitudini legate al sonno (ore dormite mediamente per notte e ore dormite la notte precedente),
- assunzione abituale di alcol (n° bicchieri alla settimana) e assunzione durante il giorno precedente (n° bicchieri),
- abitudini legate al fumo (n° sigarette fumate al giorno),
- abitudini legate al consumo di sostanze stupefacenti (quantità e frequenza), specificando se l'assunzione ha avuto luogo anche il giorno precedente l'esperimento,

- presenza di disturbi neurologici/cardiovascolari/psichiatrici,
- assunzione di farmaci o psicofarmaci

3.2.2.6 *Positive and Negative Affect Schedule – Short Form*

Lo strumento *Positive and Negative Affect Schedule* (PANAS) è stato sviluppato da Watson, Clark e Tellegen nel 1988 con l'obiettivo di misurare in modo valido e affidabile le due dimensioni centrali dell'esperienza emotiva: l'affettività positiva (*Positive Affect*, PA) e l'affettività negativa (*Negative Affect*, NA). Lo strumento nella sua versione abbreviata PANAS – *Short Form* (PANAS – SF) è particolarmente utile in contesti di ricerca e clinici che richiedono tempi più brevi; infatti, è breve, facile da somministrare, e fornisce una misura chiara dello stato emotivo dei partecipanti (Thompson, 2007). La PANAS – SF è una scala psicométrica costituita da 10 *item*, divisi in 5 emozioni positive e 5 emozioni negative. La sottoscala PA include emozioni come entusiasmo e ispirazione, con punteggi che vanno da 5 a 25, dove un punteggio più elevato indica una maggiore affettività positiva. La sottoscala NA fornisce una misura di emozioni come nervosismo e ansia, anche in questo caso con punteggi che vanno da 5 a 25 e valori più alti indicanti maggiore affettività negativa. Il partecipante deve valutare con quale intensità ha provato ciascuna emozione in un determinato momento, utilizzando una scala *Likert* a 5 punti (da 1 = per niente a 5 = estremamente). I punteggi finali vengono calcolati separatamente, sommando i valori relativi a ciascuna sottoscala (Thompson, 2007).

Nel presente studio è stata inserita la PANAS – SF nella batteria di questionari da compilare sia prima che dopo la sessione sperimentale, per valutare eventuali cambiamenti affettivi dovuti al processo sperimentale.

3.2.2.7 *N – Back*

Il compito *N-Back*, introdotto da Kirchner nel 1958, è un tipo di *Continuous Performance Tests* (CPT), comunemente usato per valutare e potenziare funzioni esecutive come la memoria di lavoro e lo span di memoria. Durante il compito, i partecipanti osservano una sequenza di stimoli, tipicamente lettere o immagini, e devono determinare se lo stimolo corrente coincide con quello presentato *n* posizioni prima. Quindi, il parametro *n* indica quanti stimoli devono essere ricordati e, al suo

creocere, aumenta anche il carico cognitivo del compito; ad esempio, per $n = 1$, lo stimolo attuale viene confrontato con quello presentato immediatamente prima, per $n = 2$ con quello di due posizioni precedenti, e così via (Jonides et al., 1997). Anche il tempo di esposizione agli stimoli, spesso di 500 ms, può influenzare la difficoltà (Jonides et al., 1997).

Nel contesto di questo studio, i partecipanti hanno completato un compito *2 – Back*, rispondendo premendo il tasto “trigger” quando uno stimolo visivo (una croce in una griglia di 9 celle) appariva nella stessa posizione in cui si trovava due stimoli prima. Tra gli errori analizzati figurano i falsi allarmi (risposta quando non necessaria) e le risposte mancate (assenza di risposta quando necessaria). La performance è stata misurata tramite il numero di errori e la percentuale di accuratezza complessiva rispetto ai *trial* totali.

3.2.3 Procedura

Per testare le ipotesi, questo studio pilota ha misurato l’EDA dei partecipanti durante lo svolgimento di compiti neurocognitivi in un ambiente virtuale, per esplorare l’uso della VR nell’assessment della sintomatologia depressiva. La sessione sperimentale, della durata di circa un’ora (variabile a seconda del tempo di esplorazione individuale), includeva diverse fasi: i sensori Shimmer venivano applicati per monitorare frequenza cardiaca e conduttanza cutanea, il partecipante compilava una batteria di questionari pre-sessione, a cui ne seguiva una differente post-sessione, il partecipante esplorava l’ambiente virtuale. L’esperimento ha avuto luogo nell’edificio di Psico 1 del Dipartimento di Psicologia Generale dell’Università di Padova, nel laboratorio di Psicofisiologia Sperimentale (laboratorio A08). Il partecipante riceveva l’indicazione di recarsi nell’atrio di Psico 1, per poi essere accompagnato in laboratorio. Una volta fatto accomodare, veniva consegnato il “Modulo informativo e di consenso alla partecipazione e al trattamento dei dati”, che descriveva lo studio, lo scopo della ricerca e la sua durata, oltre a specificare che i dati raccolti sarebbero stati trattati nel rispetto del “Decreto Legislativo 196/2003 sulla privacy”, del “GDPR – Regolamento generale sulla protezione dei dati (UE 2016/679)” e dell’articolo 9 del “Codice Deontologico degli Psicologi Italiani”. Nel modulo che si consegnava, veniva anche chiesto se si volesse essere informati sul punteggio al questionario sul tono dell’umore (PHQ – 9).

Una volta firmato il modulo di consenso, si chiedeva al partecipante di completare una batteria di questionari al computer, composta da: PANAS - SF, PHQ – 9, *Depression Anxiety Stress Scale Short Version* – 21 (DASS – 21) e *Curiosity and Exploration Inventory* (CEI). A seguire, era prevista la somministrazione dell'intervista ad hoc per la rilevazione delle variabili sociodemografiche e anamnestiche. A questo punto, venivano applicati i sensori per la misurazione degli indici psicofisiologici, e si illustrava al partecipante come utilizzare il *joystick* per muoversi all'interno dello scenario di VR. Il partecipante doveva rimanere seduto su una sedia girevole per tutta la durata dell'esperimento e i tasti per l'esplorazione dell'ambiente virtuale che venivano spiegati erano: un tasto "trigger" per selezionare gli elementi; un tasto laterale da tenere premuto per afferrare gli oggetti e da rilasciare per farli cadere; una leva analogica da spostare in avanti e rilasciare per muoversi o da spostare verso destra e sinistra per ruotare la visuale. Inoltre, si specificava al partecipante che non vi erano limiti di tempo e che poteva liberamente interagire con tutti gli elementi presenti, afferrando, spostando e utilizzando tutti gli oggetti a disposizione e muovendosi tra le diverse stanze a proprio piacimento; l'unico obbligo da rispettare durante l'esplorazione era lo svolgimento dei compiti cognitivi che comparivano aprendo le maniglie delle porte. Terminata la spiegazione, veniva fatto indossare il visore al partecipante, assicurandosi di calibrare correttamente l'altezza, la messa a fuoco e l'*eye-tracker*. Seguiva un *tutorial* (vedi stanza con la T nella Figura 9), con l'obiettivo di far prendere confidenza con i tasti del *joystick* e con l'ambiente virtuale in generale. Per uscire dalla stanza *tutorial* ed entrare in quella principale, era necessario abbassare la maniglia e compilare il TMT -A e -B. Una volta terminato, si apriva la porta, permettendo al partecipante l'ingresso nella nuova area dell'ambiente virtuale (vedi Figura 9).



Figura 9. Struttura dell'ambiente di VR elaborato dall'Universitat de València.

L'ambiente virtuale era costituito da un salotto con quattro stanze comunicanti e due porte, così organizzato:

- Tre porte per accedere alle altre stanze, previo svolgimento di altri compiti neurocognitivi: *Wisconsin Card Sorting Test*, *Rapid Visual Information Processing* e *N-Back*;
- Una porta non accessibile, che permetteva solo di osservare una scena indistinta attraverso la serratura, accompagnata da rumori ovattati;
- Una porta di uscita dall'ambiente virtuale, accessibile solo dopo aver svolto tutti i compiti cognitivi.

Dopo ciascun compito, al partecipante veniva richiesto di autovalutare la propria prestazione cognitiva (“Come pensi di essere andato rispetto alla media?”) su una scala che andava da “male” a “eccellente”, e gli veniva data la possibilità di ripetere il compito qualora volesse, in caso contrario, si riapriva la porta e poteva proseguire con l'esplorazione.

L'esperimento si interrompeva quando il partecipante aprivano la porta di uscita e, a quel punto, il visore veniva rimosso. Dopo aver verificato verbalmente l'assenza di sintomi di *cybersickness*, anche i sensori Shimmer e gli elettrodi venivano rimossi. Il partecipante veniva invitato a compilare la batteria di questionari post-esperimento, che includeva: PANAS, *Simulator Sickness Questionnaire* (per la valutazione della

cybersickness) e questionario sull'accettabilità riguardo l'uso della VR in psicologia. Al termine, veniva consegnato il "Consenso informato post sessione sperimentale" che doveva essere datato e contenere la firma del partecipante, dello sperimentatore e del responsabile dello studio. Al suo interno, veniva descritto lo scopo dello studio, comunque restituito anche verbalmente al partecipante dalle sperimentatrici alla conclusione dell'esperimento. Infine, qualora il partecipante avesse precedentemente manifestato la volontà di conoscerlo, veniva comunicato il punteggio al PHQ – 9 e il conseguente gruppo di appartenenza, con la dovuta cautela.

3.2.4 Pre – processamento dei dati di EDA e scomposizione delle componenti tonica e fasica

Il pre-processamento dei dati di SC è stato condotto sul *software* MATLAB R2024a (Math Works, 2024), con l'implementazione dell'algoritmo *cvxEDA*, che sfrutta un modello di ottimizzazione convessa per stimare l'attività del sistema nervoso autonomo a partire dai dati EDA (Greco et al., 2015). Il modello si basa sulla statistica bayesiana e rappresenta la SC come la somma di tre componenti: una componente tonica lenta, una componente fasica e un termine di rumore additivo che incorpora errori di previsione del modello e artefatti di misurazione. Questo algoritmo è stato progettato per separare il segnale EDA nelle sue componenti fasiche e toniche, al fine di isolare le risposte rapide correlate agli stimoli sperimentali. Come primo passaggio il segnale grezzo EDA è stato sottoposto ad un filtro per implementare la qualità del segnale, preservando le variazioni fisiologiche significative: nello specifico, è stato applicato un filtro passa-alto a 0.01 Hz e un filtro passa-basso a 2 Hz. L'algoritmo *cvxEDA* si compone di diverse parti fondamentali. L'ottimizzazione convessa è utilizzata per trovare la soluzione migliore e consiste nel minimizzare una funzione obiettivo che include due termini principali: un termine di fedeltà, che garantisce l'aderenza del modello ai dati osservati, e un termine di regolarizzazione, che impone una struttura specifica per distinguere le componenti toniche da quelle fasiche; in altre parole, essa minimizza l'errore tra il segnale osservato e il modello fisiologico. Le assunzioni del modello specificano che il segnale elettrodermico può essere separato in componenti toniche e fasiche e includono: 1) linearità, ovvero si presume che le relazioni tra le componenti siano lineari, 2) tempo-invarianza, ovvero le proprietà del sistema rimangono costanti nel tempo, 3) positività,

ovvero la componente fasica è modellata come non negativa, riflettendo la fisiologia della SC. Il modello osservazionale definisce come il segnale EDA derivi dalle componenti tonica e fasica, più un termine di rumore; si assume che il segnale osservato sia la somma di queste componenti, permettendo l'ottimizzazione per stimare le variabili latenti. Infine, la massima stima MAP (*Maximum A Posteriori Estimation*) è stata utilizzata per stimare le componenti toniche e fasiche, integrando informazioni a priori con i dati osservati per massimizzare le probabilità a posteriori delle componenti EDA; include una distribuzione a priori (es. distribuzione di Poisson per il driver fasico) e la verosimiglianza, offrendo stime ottimali anche in presenza di rumore.

L'*output* finale includeva quindi diverse variabili: la media della componente tonica, che riflette il livello di conduttanza basale del soggetto, con una deviazione standard che indica la variabilità individuale; la media della componente fasica, che rappresenta le risposte rapide indotte dagli stimoli esterni; il numero di picchi, che indica quante risposte rapide sono state rilevate nel segnale EDA, suggerendo il livello di attivazione durante l'esperimento; la somma dell'ampiezza dei picchi, che offre una misura complessiva della reattività del sistema simpatico; la massima ampiezza, che indica il valore massimo raggiunto da una risposta EDA, fornendo un'indicazione della risposta più intensa; la somma dell'attivazione, utile per quantificare il livello complessivo di attivazione; il massimo livello di attivazione, che corrisponde al picco di attivazione più alto in risposta a un preciso stimolo. Queste variabili sono state utilizzate per le analisi successive, fornendo un indicatore quantitativo delle variazioni psicofisiologiche rilevate.

3.2.5 Analisi dei dati

Per l'analisi statistica, è stato impiegato il *software* Jamovi 2.3.28 (The Jamovi Project, 2022) per calcolare le statistiche descrittive e i test di significatività, mentre il *software* R Studio 4.4.1 (R Studio, 2024) è stato utilizzato per le analisi di regressione lineare dei modelli.

Sono state determinate la media e la deviazione standard per le variabili età, anni di scolarità, punteggio totale al PHQ – 9 e alla PANAS nelle sottoscale affettività positiva e negativa, somministrata prima e dopo la sessione sperimentale. Inoltre, sono state indicate le percentuali relative al genere all'interno dei due gruppi di ricerca (si veda

Tabella 1). Le analisi hanno incluso media e deviazione standard anche delle variabili componente fasica e numero di picchi dell'EDA, e dei risultati al compito *N-Back*, che comprendevano la percentuale di accuratezza, il numero di falsi allarmi e il numero di risposte mancate (si veda Tabella 2).

Per confrontare il gruppo con sintomi depressivi e il gruppo di controllo, è stato utilizzato il *t* di Student a campioni indipendenti per le variabili di: età, punteggi alla PANAS pre-sessione in entrambe le sottoscale e alla PANAS-PA post-sessione, indici di prestazione all'*N-Back*, componente fasica e numero di picchi dell'EDA. In caso di violazione dell'assunzione di varianze uguali, identificata tramite il test di Levene significativo ($p < .05$), è stato utilizzato il *t* di Welch per campioni indipendenti nelle variabili scolarità, punteggio al PHQ – 9 e PANAS-NA post-sessione. Infine, per analizzare la variabile genere, è stato condotto un test di associazione χ^2 per campioni indipendenti.

Successivamente, è stato elaborato un modello di regressione lineare per analizzare come i sintomi depressivi influenzino la media della componente fasica di SC durante il compito *N-back* (predittori o variabili indipendenti, VI), considerando la percentuale di accuratezza nell'esecuzione di tale compito come variabile dipendente (VD). Nello specifico, sono stati sviluppati due modelli di regressione: 1) il Modello 1 ha esaminato l'interazione tra i predittori Gruppo e Media della Componente Fasica di SC nel predire l'accuratezza all'*N-back*; 2) il Modello 2 ha considerato i fattori Gruppo e Media della Componente Fasica di SC separatamente come predittori dell'accuratezza nell'*N-back*.

3. Risultati

3.3.1 Analisi descrittive e test di significatività statistica

Le analisi descrittive e i test di significatività statistica (*t* di Student, *t* di Welch, test del χ^2) relativi alle variabili sociodemografiche (genere, età, anni di scolarità) e ai punteggi ottenuti in PANAS – SF e PHQ – 9 sono presentati nella Tabella 1. Le analisi per genere ed età non hanno mostrato differenze statisticamente significative tra i gruppi ($p > .05$). Tuttavia, il *t* di Student ha evidenziato differenze statisticamente significative tra i due gruppi nei punteggi PANAS-PA e PANAS-NA pre-sessione e PANAS-PA post-sessione ($p < .001$), così come il *t* di Welch per le variabili scolarità, punteggi al PHQ –

9 e PANAS-NA post-sessione ($p < .001$).

	Gruppo con sintomi depressivi (n=50)	Gruppo di controllo (n= 50)	Test statistici	<i>p</i> value
Genere	80% (40) F 20% (10) M	80% (40) F 20% (10) M	χ^2 (1, N=100) = .00	$p = 1.00$
Età (M±DS)	23.00 ± 1.86	23.30 ± 1.52	t (98) = -1.00	$p = .32$
Anni di scolarità (M±DS)	16.10 ± 1.29	16.60 ± 0.78	t (80.80) = -2.05	$p = .043^*$
PHQ-9 (M±DS)	11.30 ± 1.92	3.24 ± 1.48	t (92) = 23.52	$p < .001^*$
PANAS-PA pre (M±DS)	10.60 ± 3.23	12.20 ± 2.76	t (97) = -2.63	$p = 0.010^*$
PANAS-NA pre (M±DS)	3.31 ± 2.97	1.88 ± 2.22	t (97) = 2.70	$p = 0.008^*$
PANAS-PA post (M±DS)	9.06 ± 4.21	11.80 ± 3.61	t (97) = -3.47	$p < .001^*$
PANAS-NA post (M±DS)	3.27 ± 3.25	1.72 ± 2.24	t (85.10) = 2.75	$p = 0.007^*$

Tabella 1. Statistiche descrittive (media e deviazione standard) e test statistici (t di Student, t di Welch o χ^2) associati alle variabili di genere, età, anni di scolarità e ai punteggi ai questionari PHQ-9 e PANAS – SF del campione. Gli asterischi indicano la significatività del valore ($* = p \text{ value} < .05$).

Nella Tabella 2 sono riassunte le analisi descrittive e i test di significatività condotti sulle variabili relative alla prestazione cognitiva ottenuta nell'*N-Back* (accuratezza, falsi allarme, risposte mancate), sulla componente fasica e sul numero di picchi di SC.

	Gruppo con sintomi depressivi (M±DS)	Gruppo di controllo (M±DS)	Test statistici	p value
N – Back:				
Accuratezza	69.40 ± 22.00	70.80 ± 21.70	t (94) = -0.31	p = 0.75
Falsi allarme	5.04 ± 5.26	5.24 ± 4.87	t (94) = -0.19	p = 0.85
Risposte mancate	3.13 ± 2.40	3.16 ± 2.51	t (94) = -0.05	p = 0.95
EDA:				
Componente fasica	0.63 ± 0.49	0.84 ± 1.04	t (88) = -1.22	p = 0.22
Numero picchi	51.40 ± 10.30	51.30 ± 13.10	t (88) = 0.01	p = 0.98

Tabella 2. Statistiche descrittive (media e deviazione standard) e test statistici (*t* di Student, *t* di Welch) associate alle variabili di *N – Back* e componente fasica e tonica dell'EDA associate al campione di studio. Gli asterischi indicano la significatività del valore (* = *p* value < .05).

Come evidenziato nella Tabella 2, non sono emerse differenze statisticamente significative tra i gruppi né nelle variabili cognitive analizzate, né per quanto riguarda la componente fasica e il numero di picchi dell'EDA ($p > .05$). Tuttavia, si può notare che i valori medi della prestazione cognitiva, in particolar modo nella variabile accuratezza, e della componente fasica, sono inferiori nel gruppo con sintomi depressivi, sebbene non statisticamente significativi.

3.3.2 *Analisi di regressione lineare*

Il Modello 1 (vedi Figura 10) non ha mostrato una regressione statisticamente significativa nel suo complesso (R^2 corretto = 0.01, $F(3) = 1.42$, $p = 0.24$), indicando che l'interazione fra i fattori di Gruppo e Componente Fasica SC non influisce in modo significativo sull'accuratezza dell'*N – Back*. I dati riportati in Tabella 3 confermano come nessuna variabile indipendente (Gruppo, Componente Fasica SC e la loro interazione) riesca a prevedere l'accuratezza nel compito *N – Back* ($p > .05$).

	<i>b</i>	Errore standard	<i>t</i>	<i>p</i>
(Intercetta)	65.35	4.19	15.56	< .001 *
Gruppo con sintomi depressivi	-3.18	6.81	-0.46	0.641
Componente Fasca SC	4.07	3.14	1.29	0.198
Gruppo * Componente Fasca SC	6.75	7.41	0.91	0.365

Tabella 3. Coefficienti del Modello 1 (accuratezza *N – Back* ~ Gruppo * Componente fasica SC). Gli asterischi indicano la significatività dei coefficienti (* *p* value < .05).

Il Modello 2 (vedi Figura 11) non ha evidenziato una regressione statisticamente significativa nel suo complesso (R^2 corretto = 0.01, $F(2) = 1.73$, $p = 0.1832$). Questo implica che né il fattore Gruppo né la Componente Fasca SC abbiano un effetto statisticamente significativo sull'accuratezza nell'*N – Back*. Tuttavia, i risultati presentati in Tabella 4 evidenziano che la Componente Fasca SC si avvicina alla significatività statistica, nonostante non la raggiunga ($b = 5.29$, $p = .06$), mentre il fattore Gruppo non rivela un valore statisticamente significativo, suggerendo come non sia in grado di predire l'accuratezza nell'*N – Back* ($p > .05$).

	<i>b</i>	Errore standard	<i>t</i>	<i>p</i>
(Intercetta)	64.32	4.04	15.92	< .001 *
Gruppo con sintomi depressivi	1.29	4.70	0.27	0.78
Component Fasca SC	5.29	2.84	1.86	0.06

Tabella 4. Coefficienti del Modello 2 (accuratezza *N – Back* ~ Gruppo + Componente fasica SC). Gli asterischi indicano la significatività dei coefficienti (* *p* value < .05).

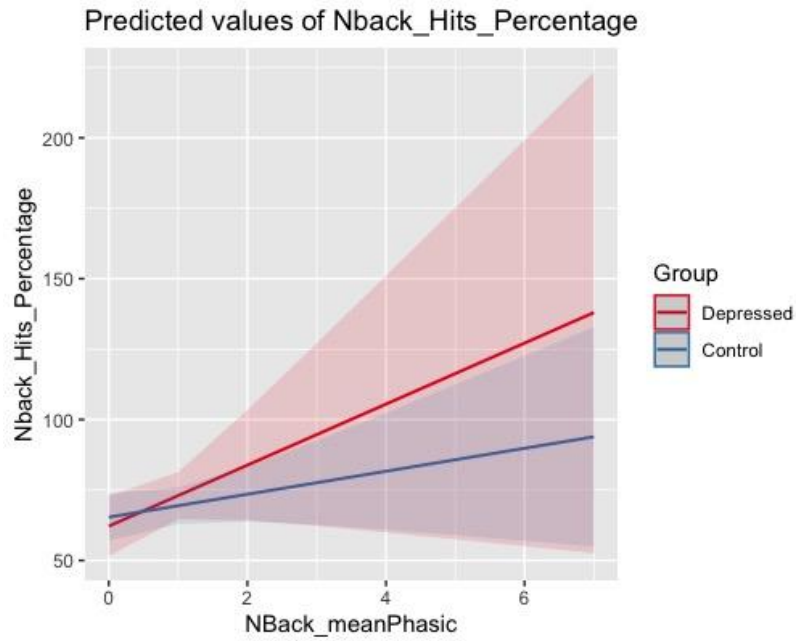


Figura 10. Grafico del Modello 1 (accuratezza $N - Back \sim$ Gruppo * Componente fasica SC). Sull'asse x sono riportati gli intervalli di confidenza associati al fattore componente Fasica SC, mentre sull'asse y sono indicati quelli del fattore Accuratezza all' $N - Back$.

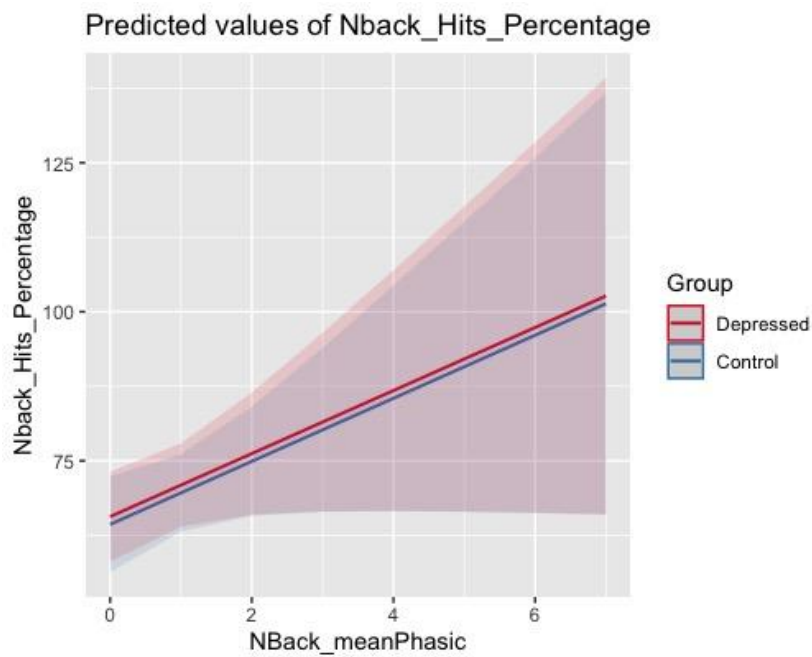


Figura 11. Grafico del Modello 2 (accuratezza $N - Back \sim$ gruppo + Componente Fasica SC). Sull'asse x sono riportati gli intervalli di confidenza associati al fattore Componente Fasica SC, mentre sull'asse y sono indicati quelli del Fattore Accuratezza all' $N - Back$.

4. *Discussione e conclusioni*

3.4.1 *Interpretazione dei risultati e limiti dello studio*

In questa tesi, è stato esaminato il legame tra sintomi depressivi, prestazione cognitiva e attività elettrodermica, ipotizzando una relazione tra sintomi depressivi e *performance* cognitive inferiori nel compito cognitivo *N – Back*, insieme a una ridotta risposta elettrodermica, rispetto ai partecipanti di controllo. Tuttavia, i dati non hanno confermato differenze statisticamente significative tra i due gruppi né nella prestazione cognitiva né nella SCR. Questi risultati, seppur non completamente in linea con la letteratura in merito, suggeriscono importanti riflessioni.

Da un lato, è ampiamente dimostrata la relazione tra sintomi depressivi e difficoltà cognitive, tale da inserirle come sintomo nel criterio diagnostico A del DSM-5 (difficoltà di pensiero, concentrazione o indecisione) (DSM-5, APA, 2013). Tuttavia, diverse evidenze sostengono che la gravità dello stato depressivo è un fattore cruciale per la manifestazione di difficoltà cognitive, solitamente più evidenti in presenza di depressione grave (Basso et al., 2018); a conferma di ciò, attraverso l'analisi statistica del presente studio, si osserva come i valori medi dell'accuratezza all'*N – Back* sono inferiori nel gruppo sperimentale, anche se non statisticamente significativi, suggerendo che delle differenze tra i gruppi esistono, ma probabilmente non sono significative a causa delle caratteristiche del campione. Inoltre, la variabilità individuale nella manifestazione dei sintomi depressivi è molto alta e, non necessariamente tutti gli individui sperimentano gli stessi sintomi (McIntyre et al., 2015).

Anche riguardo l'EDA non sono state rilevate differenze significative nella componente fasica e nel numero di picchi di SC tra i due gruppi, sebbene una parte della letteratura presenti l'attività elettrodermica come potenziale biomarcatore di disturbi psichiatrici, tra cui la depressione. Le ricerche che analizzano questi specifici fattori nei partecipanti depressi sono spesso eterogenee e necessitano di approfondimenti adeguati. Se alcuni studi hanno osservato SCR ridotte in persone con depressione, interpretando questa riduzione come indicativa di una reattività emotiva e cognitiva attenuata, altre non hanno confermato tali differenze, mostrando come la relazione tra SCR e depressione sia influenzabile da variabili come la gravità dei sintomi depressivi e l'ansia in comorbidità (Dicher, Gibbs & Smosky, 2023; Parck, Syzdek & Zocchi, 2023), rendendo

complessa l'identificazione di schemi di funzionamento chiari e generalizzabili. Infatti, è utile sottolineare che, nell'analisi statistica condotta nel presente studio, i valori medi della componente fasica di SC sono inferiori nel gruppo sperimentale. Anche in questo caso, questo dato sembra suggerire l'esistenza di differenze tra i gruppi, che potrebbe non aver raggiunto la significatività statistica a causa delle caratteristiche del campione. Infine, si ipotizzava che i fattori Gruppo e Componente Fasica predicessero la prestazione ai compiti cognitivi, nello specifico l'accuratezza all'*N – Back*. Data l'elevata eterogeneità della letteratura sull'argomento e la natura esplorativa del lavoro, questi fattori sono stati considerati in interazione tra loro in un primo modello di regressione lineare, e non in interazione in un secondo modello. Nel Modello 1 i risultati evidenziano come l'interazione tra Gruppo e Componente Fasica SC non sia statisticamente significativa, suggerendo che non comporti un migliore adattamento del modello all'accuratezza nell'*N – Back*. Invece, nel Modello 2 la variabile Componente Fasica si avvicina alla significatività statistica, pur non raggiungendola. Una possibile spiegazione potrebbe riguardare il livello di *arousal* rappresentato dalla componente fasica di SC: infatti, esso può influenzare elementi rilevanti per la *performance* cognitiva, come la capacità di concentrarsi o mantenere l'attenzione, senza però influenzerli in maniera determinante o lineare, specialmente in contesti dove l'alterazione fisiologica è lieve. Questa interpretazione sarebbe in linea con il modello di regolazione emotiva di Liu e colleghi (2020), i quali evidenziano che individui con depressione lieve e moderata, possono mostrare un'*arousal* autonomo attenuato durante compiti cognitivi, ma questo non necessariamente porta a una differenza significativa nella *performance* rispetto ai controlli.

I risultati appena esposti devono essere interpretati tenendo conto delle limitazioni dello studio. Innanzitutto, trattandosi di studio pilota con 100 partecipanti, la sua natura è preliminare, con l'obiettivo principale di testare nuove procedure e strumenti (nello specifico, l'utilizzo di uno scenario VR). Un campione di queste dimensioni, per quanto sia una buona base per studi futuri, appare insufficiente per generalizzare i risultati. Inoltre, il campione è formato da partecipanti molto giovani ($M = 23.2$; $SD = 1.70$) e con alta scolarità ($M = 16.4$; $SD = 1.09$), e quindi maggiormente rappresentativo della popolazione universitaria, piuttosto che di quella generale. È risaputo che una giovane età e un'alta scolarità aumentino la riserva cognitiva e migliorino le prestazioni

cognitive; quindi, un campione sperimentale con queste caratteristiche potrebbe essere stato in grado di compensare i sintomi depressivi lievi e i deficit cognitivi generalmente associati (Luchetti et al., 2020). Anche la discriminazione tra gruppo sperimentale e di controllo può rappresentare un limite metodologico: il punteggio al PHQ – 9 ≥ 9 ha permesso l'inclusione di partecipanti con sintomi depressivi lievi ($M \pm SD = 11.30 \pm 1.92$), che potrebbe aver attenuato le differenze tra gruppi in termini di prestazione cognitiva e EDA. A conferma di queste considerazioni, diversi studi sottolineano come, sia le difficoltà cognitive che la ridotta EDA, siano fortemente connesse alla severità dei sintomi depressivi e quindi più facilmente riscontrabili nella depressione grave (Basso et al., 2018; Dicher, Gibbs & Smosky, 2023).

Altre criticità dello studio possono essere ricondotte allo scenario VR utilizzato, il quale era ancora in fase di validazione e approfondimento durante la raccolta dati. Tra queste, l'adattamento in VR del test *N – Back* che, per quanto sia promettente (Aksoy et al., 2021), necessita di ulteriori ricerche. Inoltre, il contesto VR, nonostante fosse piuttosto intuitivo, potrebbe aver richiesto ai partecipanti meno avvezzi alla tecnologia uno sforzo cognitivo maggiore per completare il compito. Infine, dalle analisi statistiche condotte sulla PANAS compilata prima e dopo la sessione sperimentale, sembrerebbe che lo scenario VR non abbia influenzato l'affettività dei partecipanti, nonostante all'interno dello stesso ci fossero immagini, oggetti e stanze a valenza emotiva sia positiva che negativa. I partecipanti del gruppo sperimentale hanno mostrato valori medi inferiori nella PANAS-PA e valori medi maggiori nella PANAS-NA rispetto ai controlli, come ci si poteva aspettare, e questa differenza si è mantenuta stabile anche nella PANAS post-sessione. Questo potrebbe essere dovuto dal fatto che, in un contesto di realtà virtuale, le emozioni suscitate da immagini o oggetti possono essere più attenuate rispetto alla vita reale, limitando l'effetto sugli stati affettivi rilevati dalla PANAS (Riva et al., 2007).

3.4.2 Considerazioni conclusive e prospettive future

Il presente progetto di tesi non riesce a dimostrare un legame significativo tra lievi sintomi depressivi e disfunzioni cognitive, poiché le prestazioni del gruppo sperimentale non differiscono in modo statisticamente significativo da quelle del gruppo di controllo. Tuttavia, la letteratura esistente suggerisce che le difficoltà cognitive siano più

frequentemente associate a forme più gravi di depressione, suggerendo che i sintomi lievi possano essere relazionati in misura minore alle disfunzioni cognitive. È quindi fondamentale esplorare maggiormente, in futuri studi longitudinali che facciano anche uso di VR, come le disfunzioni cognitive possano manifestarsi nelle fasi prodromiche ed eutimiche e se possano configurarsi come segnali precoci rilevanti per la prevenzione.

In parallelo, è essenziale approfondire lo studio dell'attività elettrodermica, che, sebbene considerata un potenziale biomarcatore per alcuni disturbi psichiatrici, tra cui la depressione, in diversi studi scientifici, permane la necessità di maggiore sistematicità e solidità nella ricerca. La realizzazione in VR di studi clinici pragmatici su vasta scala e *trial* randomizzati, caratterizzati da alti standard metodologici e qualitativi, potrebbe chiarire le evidenze attualmente contrastanti, portando a conclusioni generalizzabili e consentendo lo sviluppo di interventi preventivi o di bassa intensità. Inoltre, la rapida evoluzione dei sistemi di VR potrà garantire scenari virtuali sempre più immersivi e realistici, migliorando l'affidabilità e la validità dei risultati.

In studi futuri potrebbe essere utile superare i limiti derivanti dal campione, utilizzando: un campione più ampio, nuove popolazioni di riferimento che siano maggiormente rappresentative della popolazione generale in termini di età e scolarità media, e proponendo criteri più severi di discriminazione tra gruppo sperimentale e di controllo.

In conclusione, una comprensione più solida dei correlati elettrodermici e cognitivi dei disturbi depressivi, rappresenta un'opportunità fondamentale per la prevenzione e il miglioramento delle terapie. Identificare biomarcatori affidabili e definire le disfunzioni cognitive specifiche di ciascuna fase del disturbo, potrebbe aiutare a guidare interventi mirati, permettendo il recupero delle funzioni cognitive pre-morbose, migliorando la qualità di vita dei pazienti e alleviando il carico sul sistema sanitario. In tal senso, una prospettiva interessante riguarda l'opportunità di integrare i sistemi di VR nella pratica clinica, non sostituendosi ad essa, ma piuttosto fornendo un utile ausilio dove necessario. Tali sviluppi rappresenterebbero un passo importante verso approcci preventivi e di supporto più efficaci, e un significativo abbattimento dei costi indiretti legati ai disturbi psichiatrici.

Bibliografia

Aksoy, M., Ufodiama, C. E., Bateson, A. D., Martin, S., & Asghar, A. U. (2021). A comparative experimental study of visual brain event-related potentials to a working memory task: virtual reality head-mounted display versus a desktop computer screen. *Experimental Brain Research*, 239, 3007-3022.

<https://doi.org/10.1007/s00221-021-06158-w>.

Albert, P. (2019). Adult neuroplasticity: A new “cure” for major depression? *Journal of psychiatry & neuroscience: JPN*, 44 3, 147-150.

<https://doi.org/10.1503/JPN.190072>.

American Psychiatric Association. (1952). *Diagnostic and statistical Manual of Mental Disorder* (1°edizione). Washington, DC: American Psychiatric Association

American Psychiatric Association. (1968). *Diagnostic and statistical Manual of Mental Disorder* (2°edizione). Washington, DC: American Psychiatric Association

American Psychiatric Association. (1980). *Diagnostic and statistical Manual of Mental Disorder* (3°edizione). Washington, DC: American Psychiatric Association

American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical Manual of Mental Disorder* (5°edizione). Washington, DC: American Psychiatric Association

Austin, M., Mitchell, P., & Goodwin, G. (2001). Deficit cognitivi nella depressione: possibili implicazioni per la neuropatologia funzionale. *British Journal of Psychiatry*, 178, 200 - 206.

Bailenson, J. (2016). *Experience on Demand: What Virtual Reality Is, How It Works, and What It Can Do*. New York: W. W. Norton & Company.

Basso, L., Bonifacio, K., Ferrari, A., et al. (2018). Cognitive impairment in major depressive disorder: A meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 241, 45-57.

Beck, A. T. (1979). *Cognitive therapy and the emotional disorders*. Penguin.

Beck, A. (2008). The evolution of the cognitive model of depression and its neurobiological correlates. *The American journal of psychiatry*, 165 8, 969-77.

<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.08050721>.

Beck, A., & Bredemeier, K. (2016). A Unified Model of Depression. *Clinical Psychological Science*, 4, 596 - 619.

<https://doi.org/10.1177/2167702616628523>.

Belujon, P., & Grace, A. (2017). Dopamine System Dysregulation in Major Depressive Disorders. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 20, 1036 - 1046.

<https://doi.org/10.1093/ijnp/pyx056>

Bennabi, D., Vandell, P., Papaxanthis, C., Pozzo, T., & Haffen, E. (2013). Psychomotor Retardation in Depression: A Systematic Review of Diagnostic, Pathophysiologic, and Therapeutic Implications. *BioMed Research International*, 2013.

<https://doi.org/10.1155/2013/158746>.

Berk, M., Williams, L., Jacka, F., O'Neil, A., Pasco, J., Moylan, S., Allen, N., Stuart, A., Hayley, A., Byrne, M., & Maes, M. (2013). So, depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from? *BMC Medicine*, 11, 200 - 200.

<https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-200>.

Beurel, E., Toups, M., & Nemeroff, C. (2020). The Bidirectional Relationship of Depression and Inflammation: Double Trouble. *Neuron*, 107, 234-256.

<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.06.002>.

Biondi M., Bersani F.S., Valentini M., (2014). IL DSM-5: l'edizione italiana. *Riv Psichiatria* ;49(2):57-60.

[Doi 10.1708/1461.16137](https://doi.org/10.1708/1461.16137).

Camacho-Conde, J. A., Legarra, L., Bolinches, V. M., Cano, P., Guasch, M., Llanos-Torres, M., ... & Climent, G. (2021). Assessment of attentional processes in patients with anxiety-depressive disorders using virtual reality. *Journal of Personalized Medicine*, 11(12), 1341.

<https://doi.org/10.3390/jpm11121341>.

Boucsein, W. (2012). *Electrodermal activity*. Springer Science & Business Media.

Ceruso, A., Martínez-Cengotitabengoa, M., Peters-Corbett, A., Díaz-Gutiérrez, M., & Martínez-Cengotitabengoa, M. (2020). Alterations of the HPA Axis Observed in Patients with Major Depressive Disorder and Their Relation to Early Life Stress: A Systematic Review. *Neuropsychobiology*, 79, 417 - 427.
<https://doi.org/10.1159/000506484>.

Choi, K., Kim, Y., & Jeon, H. (2020). Comorbid Anxiety and Depression: Clinical and Conceptual Consideration and Transdiagnostic Treatment. *Advances in experimental medicine and biology*, 1191, 219-235.
https://doi.org/10.1007/978-981-32-9705-0_14.

Cho, C. H., Lee, H. J., & Kim, Y. K. (2024a). Telepsychiatry in the Treatment of Major Depressive Disorders. *Advances in experimental medicine and biology*, 1456, 333–356.
https://doi.org/10.1007/978-981-97-4402-2_17.

Cho, C. H., Lee, H. J., & Kim, Y. K. (2024b). The New Emerging Treatment Choice for Major Depressive Disorders: Digital Therapeutics. *Recent Advances and Challenges in the Treatment of Major Depressive Disorder*, 307-331.
https://doi.org/10.1007/978-981-97-4402-2_16.

Cho, J., Irwin, M., Eisenberger, N., Lamkin, D., & Cole, S. (2019). Transcriptomic predictors of inflammation-induced depressed mood. *Neuropsychopharmacology*, 44, 923-929.
<https://doi.org/10.1038/s41386-019-0316-9>.

Cipresso, P., Giglioli, I., Raya, M., & Riva, G. (2018). The Past, Present, and Future of Virtual and Augmented Reality Research: A Network and Cluster Analysis of Literature. *Frontiers in Psychology*, 9.
<https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.02086>.

Cipresso, P., Paglia, F. L., Cascia, C. L., Riva, G., Albani, G., & La Barbera, D.

(2013). Break in volition: A virtual reality study in patients with obsessive-compulsive disorder. *Experimental brain research*, 229, 443-449.

Colombo, D., Suso-Ribera, C., Ortigosa-Beltrán, I., Fernández-Álvarez, J., García-Palacios, A., & Botella, C. (2022). Behavioral activation through virtual reality for depression: a single case experimental design with multiple baselines. *Journal of Clinical Medicine*, 11(5), 1262.

<https://doi.org/10.3390/jcm11051262>.

Cornwell, B. R., Salvatore, G., Colon-Rosario, V., Latov, D. R., Holroyd, T., Carver, F. W., ... & Grillon, C. (2010). Abnormal hippocampal functioning and impaired spatial navigation in depressed individuals: evidence from whole-head magnetoencephalography. *American Journal of Psychiatry*, 167(7), 836-844.

<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09050614>.

Cornwell, B. R., Heller, R., Biggs, A., Pine, D. S., & Grillon, C. (2010). Becoming the center of attention in social anxiety disorder: startle reactivity to a virtual audience during speech anticipation. *The Journal of clinical psychiatry*, 71(7), 1771.

Costanzo, M. E., Leaman, S., Jovanovic, T., Norrholm, S. D., Rizzo, A. A., Taylor, P., & Roy, M. J. (2014). Psychophysiological response to virtual reality and subthreshold posttraumatic stress disorder symptoms in recently deployed military. *Psychosomatic Medicine*, 76(9), Articolo 9.

Craig, T., Rus-Calafell, M., Ward, T., Leff, J., Huckvale, M., Howarth, E., Emsley, R., & Garety, P. (2018). Terapia AVATAR per allucinazioni verbali uditive in persone con psicosi: uno studio clinico randomizzato controllato in singolo cieco. *The Lancet. Psychiatry*, 5, 31 - 40.

[https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(17\)30427-3](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30427-3).

Critchley, H. D. (2002). Electrodermal responses: what happens in the brain. *The Neuroscientist*, 8(2), 132-142.

<https://doi.org/10.1177/107385840200800209>.

Cuthbert, B., & Insel, T. (2013). Toward the future of psychiatric diagnosis: the

seven pillars of RDoC. *BMC Medicine*, 11, 126 - 126.

<https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-126>.

Cuthbert, B. (2014). The RDoC framework: facilitating transition from ICD/DSM to dimensional approaches that integrate neuroscience and psychopathology. *World Psychiatry*, 13.

<https://doi.org/10.1002/wps.20087>.

Dean, J., & Keshavan, M. (2017). The neurobiology of depression: An integrated view. *Asian journal of psychiatry*, 27, 101-111.

<https://doi.org/10.1016/j.ajp.2017.01.025>.

Dean, R., Hurducas, C., Hawton, K., Spyridi, S., Cowen, P., Hollingsworth, S., Marquardt, T., Barnes, A., Smith, R., McShane, R., Turner, E., & Cipriani, A. (2021). Ketamine and other glutamate receptor modulators for depression in adults with unipolar major depressive disorder. *The Cochrane database of systematic reviews*, 9, CD011612.

<https://doi.org/10.1002/14651858.CD011612.pub3>.

Dichter, G. S., Gibbs, D., & Smoski, M. J. (2023). *Altered autonomic regulation in major depressive disorder during cognitive stress tasks: A systematic review*. *Journal of Affective Disorders*, 318, 215–225.

<https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.08.042>.

Diemer, J., Domschke, K., Mühlberger, A., Winter, B., Zavorotnyy, M., Notzon, S., ... & Zwanzger, P. (2013). Acute anxiolytic effects of quetiapine during virtual reality exposure—A double-blind placebo-controlled trial in patients with specific phobia. *European Neuropsychopharmacology*, 23(11), 1551-1560.

<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2013.01.001>.

Domínguez, J. L., De Juan, C., Contero, M., & Alcañiz, M. (2020). I walk, therefore I am: A multidimensional study on the influence of the locomotion method upon presence in virtual reality. *Journal of Computational Design and Engineering*, 7(5),

577-590.

<https://doi.org/10.1093/jcde/qwaa040>.

Duyser, F., Eijndhoven, P., Bergman, M., Collard, R., Schene, A., Tendolkar, I., & Vrijzen, J. (2020). Negative memory bias as a transdiagnostic cognitive marker for depression symptom severity. *Journal of affective disorders*, 274, 1165-1172.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.05.156>.

Elhwuegi, A. (2004). Central monoamines and their role in major depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 28, 435-451.
<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2003.11.018>.

Favaro, A., Sambataro, F. *Manuale di psichiatria*, Padova, Piccin Nuova Libreria S.p.A., 2021.

Food and Drug Administration (FDA), (2019). FDA approves new nasal spray medication for treatment-resistant depression, available only at a certified doctor's office or clinic.
<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-nasal-spray-medication-treatment-resistant-depression-available-only-certified>.

Felnhofer, A., Hlavacs, H., Beutl, L., Kryspin-Exner, I., & Kothgassner, O. D. (2019). Physical presence, social presence, and anxiety in participants with social anxiety disorder during virtual cue exposure. *Cyberpsychology, Behavior, and Social Networking*, 22(1), 46-50.
<https://doi.org/10.1089/cyber.2018.0221>.

Ferrer-Garcia, M., Gutierrez-Maldonado, J., Caqueo-Urizar, A., & Moreno, E. (2009). The validity of virtual environments for eliciting emotional responses in patients with eating disorders and in controls. *Behavior Modification*, 33(6), 830-854.

<https://doi.org/10.1177/0145445509348056>.

First, M., Clarke, D., Yousif, L., Eng, A., Gogtay, N., & Appelbaum, P. (2022). DSM-5-TR: Rationale, Process, and Overview of Changes.. *Psychiatric services*, appips20220334.

<https://doi.org/10.1176/appi.ps.20220334>.

Flint, J. & Kendler, K. S., (2014). The Genetics of Major Depression. *Neuron*, Volume 81, Issue 3, Pages 484-503, ISSN 0896-6273.

<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.01.027>.

Freeman, D., Reeve, S., Robinson, A., Ehlers, A., Clark, D., Spanlang, B., & Slater, M. (2017). Virtual reality in the assessment, understanding, and treatment of mental health disorders. *Psychological Medicine*, 47(14), 2393–2400.

<https://doi:10.1017/S003329171700040X>.

Frith, C. D., & Friston, K. (2010). Predictive coding and the neurobiology of depression. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 365(1537), 1155-1163.

Frodl, T., & O’Keane, V. (2013). How does the brain deal with cumulative stress? A review with focus on developmental stress, HPA axis function and hippocampal structure in humans. *Neurobiology of Disease*, 52, 24-37.

<https://doi.org/10.1016/j.nbd.2012.03.012>.

Gallagher, M., & Ferrè, E. R. (2018). Cybersickness: a Multisensory Integration Perspective. *Multisensory research*, 31(7), 645–674.

<https://doi.org/10.1163/22134808-20181293>.

Geschwind, D. H., Flint, J. (2015). Genetics and genomics of psychiatric disease. *Science* 349, 1489-1494.

DOI:10.1126/science.aaa8954

Gilbody, S., Richards, D., Brealey, S., & Hewitt, C. (2007). Screening for depression in medical settings with the Patient Health Questionnaire (PHQ): a diagnostic meta-analysis. *Journal of general internal medicine*, 22(11), 1596–1602. <https://doi.org/10.1007/s11606-007-0333-y>.

Giraldi, T. (2017). Malinconia e depressione., 5-14. https://doi.org/10.1007/978-3-319-57657-2_2.

Grassini, S., & Laumann, K. (2020). Questionnaire Measures and Physiological Correlates of Presence: A Systematic Review. *Frontiers in Psychology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.00349>.

Greco, A., Valenza, G., Lanata, A., Scilingo, E. P., & Citi, L. (2015). cvxEDA: A convex optimization approach to electrodermal activity processing. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 62(3), 1–10. <https://doi.org/10.1109/TBME.2015.2474131>.

Guitard, T., Bouchard, S., Bélanger, C., & Berthiaume, M. (2019). Exposure to a standardized catastrophic scenario in virtual reality or a personalized scenario in imagination for generalized anxiety disorder. *Journal of clinical Medicine*, 8(3), 309. <https://doi.org/10.3390/jcm8030309>.

Gussoni, G., Ravot, E., Zecchina, M., Recchia, G., Santoro, E., Ascione, R., & Perrone, F. (2024). Digital therapeutics in oncology: Findings, barriers, and prospects. *Annals of Research in Oncology*, 2(1), 55-69. <https://doi.org/10.48286/aro.2022.39>.

Gutiérrez-Maldonado, J., Ferrer-García, M., Caqueo-Urizar, A., & Letosa-Porta, A. (2006). Assessment of emotional reactivity produced by exposure to virtual environments in patients with eating disorders. *CyberPsychology & Behavior*, 9(5), 507-513.

<https://doi.org/10.1089/cpb.2006.9.507>.

Habak, S., Bennett, J., Davies, A., Davies, M., Christensen, H., & Boydell, K. M. (2021). Edge of the present: A virtual reality tool to cultivate future thinking, positive mood and wellbeing. *International journal of environmental research and public health*, 18(1), 140.

<https://doi.org/10.3390/ijerph18010140>.

Hammar, Å., Ronold, E., & Rekkedal, G. (2022). Cognitive Impairment and Neurocognitive Profiles in Major Depression—A Clinical Perspective. *Frontiers in Psychiatry*, 13.

<https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.764374>.

Hardware Wallet. (2023). *Migliori visori VR standalone del 2024 senza collegamento al PC*. Hardware Wallet.

<https://www.hardwarewallet.it/visori-vr/migliori-visori-vr-standalone-del-2024-senza-collegamento-al-pc/>.

Hawton K., Casañas i Comabella C., Haw C., Saunders K., (2013). Risk factors for suicide in individuals with depression: A systematic review. *Journal of Affective Disorders*, Volume 147, Issues 1–3, Pages 17-28.

Hoff, P. (1994). *Emil Kraepelin und die Psychiatrie als klinische Wissenschaft. Ein Beitrag zum Selbstverständnis psychiatrischer Forschung*. Berlin: Springer.

Hunt, G., Malhi, G., Lai, H., & Cleary, M. (2020). Prevalence of comorbid substance use in major depressive disorder in community and clinical settings, 1990-2019: Systematic review and meta-analysis. *Journal of affective disorders*, 266, 288-304.

<https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.01.141>.

Hyman, S. (2014). Mental health: Depression needs large human-genetics studies. *Nature* 515, 189–191.

<https://doi.org/10.1038/515189a>.

Jiang, Y., Zou, D., Li, Y., Gu, S., Dong, J., Ma, X., Xu, S., Wang, F., & Huang, J. (2022). Monoamine Neurotransmitters Control Basic Emotions and Affect Major Depressive Disorders. *Pharmaceuticals*, 15.

<https://doi.org/10.3390/ph15101203>.

Johnstone, T., Reekum, C., Urry, H., Kalin, N., & Davidson, R. (2007). Failure to Regulate: Counterproductive Recruitment of Top-Down Prefrontal-Subcortical Circuitry in Major Depression. *The Journal of Neuroscience*, 27, 8877 - 8884.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2063-07.2007>.

Jonides, J., Schumacher, E. H., Smith, E. E., Lauber, E. J., Awh, E., Minoshima, S., & Koeppe, R. A. (1997). Verbal working memory load affects regional brain activation as measured by PET. *Journal of cognitive neuroscience*, 9(4), Articolo 4.

Karin, O., Raz, M., Tendler, A., Bar, A., Kohanim, Y., Milo, T., & Alon, U. (2020). A new model for the HPA axis explains dysregulation of stress hormones on the timescale of weeks. *Molecular Systems Biology*, 16.
<https://doi.org/10.15252/msb.20209510>.

Kemp, A. H., Quintana, D. S., & Gray, M. A. (2010). Emotional dysregulation: A risk factor for cardiovascular disease in people with depression? *Journal of Affective Disorders*, 127(1-3), 102-107.

Keller, A., Leikauf, J., Holt-Gosselin, B., Staveland, B., & Williams, L. (2019). Paying attention to attention in depression. *Translational Psychiatry*, 9.
<https://doi.org/10.1038/s41398-019-0616-1>.

Kennedy, S., & Ceniti, A. (2018). Unpacking Major Depressive Disorder: From Classification to Treatment Selection. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 63, 308 - 313. <https://doi.org/10.1177/0706743717748883>.

Kim, H., Shin, J. E., Hong, Y. J., Shin, Y. B., Shin, Y. S., Han, K., ... & Choi, S. H. (2018). Aversive eye gaze during a speech in virtual environment in patients with social anxiety disorder. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 52(3), 279-285.

<https://doi.org/10.1177/0004867417714335>.

Kim, A., Adam, E., Bechayda, S., & Kuzawa, C. (2020). Early life stress and HPA axis function independently predict adult depressive symptoms in metropolitan Cebu, Philippines. *American journal of physical anthropology*, e24105.

<https://doi.org/10.1002/ajpa.24105>.

Kim, Y., & Park, S. (2020). An alternative approach to future diagnostic standards for major depressive disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 105.

<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.110133>.

Kirchner, W. K (1958). Age differences in short-term retention of rapidly changing information. *Journal of experimental psychology*, 55(4), Articolo 4.

Klengel, T. & Binder, E. B., (2015). Epigenetics of Stress-Related Psychiatric Disorders and Gene x Environment Interactions. *Neuron*, Volume 86, Issue 6, Pages 1343-1357, ISSN 0896-6273.

<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.05.036>.

Koulieris, G., Akşit, K., Stengel, M., Mantiuk, R., Mania, K., & Richardt, C. (2019). Near-Eye Display and Tracking Technologies for Virtual and Augmented Reality. *Computer Graphics Forum*, 38.

<https://doi.org/10.1111/cgf.13654>.

Kowiański, P., Lietzau, G., Czuba, E., Waśkow, M., Steliga, A., & Morys, J. (2017). BDNF: A Key Factor with Multipotent Impact on Brain Signaling and Synaptic Plasticity. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 38, 579 - 593.

<https://doi.org/10.1007/s10571-017-0510-4>.

La Paglia, F., La Cascia, C., Rizzo, R., Cangialosi, F., Sanna, M., Riva, G., & La Barbera, D. (2014). Cognitive assessment of OCD patients: NeuroVR vs neuropsychological test. *Annual Review of Cybertherapy and Telemedicine 2014*, 40-44.

DOI 10.3233/978-1-61499-401-5-40.

La Paglia, F., La Cascia, C., Rizzo, R., Sideli, L., Francomano, A., & La Barbera, D. (2013). Cognitive rehabilitation of schizophrenia through NeuroVr training. *Annual Review of Cybertherapy and Telemedicine 2013*, 158-162. doi 10.3233/978-1-61499-282-0-158.

La Paglia, F., La Cascia, C., Rizzo, R., Riva, G., & La Barbera, D. (2012). Assessment of executive functions in patients with obsessive compulsive disorder by NeuroVR. *Annual Review of Cybertherapy and Telemedicine 2012*, 98-102.

DOI 10.3233/978-1-61499-121-2-98.

Lee, R., Lee, R., Hermens, D., Porter, M., & Redoblado-Hodge, M. (2012). A meta-analysis of cognitive deficits in first-episode Major Depressive Disorder. *Journal of affective disorders*, 140 2, 113-24.

<https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.10.023>.

Lee, M., Peng, W., Kan, H., Wu, C., Wang, D., & Ho, Y. (2022). Neurobiology of Depression: Chronic Stress Alters the Glutamatergic System in the Brain—Focusing on AMPA Receptor. *Biomedicines*, 10.

<https://doi.org/10.3390/biomedicines10051005>.

Leggio, G., Salomone, S., Bucolo, C., Platania, C., Micale, V., Caraci, F., & Drago, F. (2013). Dopamine D (3) receptor as a new pharmacological target for the treatment of depression. *European journal of pharmacology*, 719 1-3, 25-33.

<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2013.07.022>.

Lessiter, J., Freeman, J., Keogh, E., & Davidoff, J. (2001). A cross-media presence questionnaire: The ITC-Sense of Presence Inventory. *Presence: Teleoperators & Virtual Environments*, 10(3), 282-297.

https://doi.org/10.1007/978-3-7091-9433-1_12.

Li, M., D'Arcy, C., & Meng, X. (2015). Maltreatment in childhood substantially increases the risk of adult depression and anxiety in prospective cohort studies: systematic review, meta-analysis, and proportional attributable fractions. *Psychological Medicine*, 46, 717 - 730.
<https://doi.org/10.1017/S0033291715002743>.

Litwińska-Bołtuć, M., Świącicki, Ł., Spreco, A., & Timpka, T. (2021). Clinical effectiveness of the electrodermal orienting reactivity test for evaluating relapse and recurrence risk in patients hospitalized for depression. *BMC Psychiatry*, 21.
<https://doi.org/10.1186/s12888-021-03088-3>.

Liu, Y., Wang, J., & Li, Z. (2020). Autonomic arousal in depression: Attenuated physiological responses during cognitive tasks. *Journal of Affective Disorders*, 273, 426-433.

Lombard, M., Ditton, T. B., & Weinstein, L. (2009, November). Measuring presence: the temple presence inventory. In *Proceedings of the 12th annual international workshop on presence* (pp. 1-15). Los Angeles, CA: International Society for Presence Research.

Lorant, V., Deliège, D., Eaton, W., Robert, A., Philippot, P., & Anseau, M. (2003). Socioeconomic inequalities in depression: a meta-analysis. *American journal of epidemiology*, 157 2, 98-112.
<https://doi.org/10.1093/AJE/KWF182>.

Luchetti, M., Aschwanden, D., Lee, J. H., Stephan, Y., Strickhouser, J. E., Sesker, A. A., Terracciano, A., & Sutin, A. R. (2020). The association between education and cognitive performance in older adults: A national longitudinal study. *Psychological Medicine*, 50(11), 1937–1945.
<https://doi.org/10.1017/S0033291719002150>.

Markiewicz, R., Markiewicz-Gospodarek, A., & Dobrowolska, B. (2022). Galvanic Skin Response Features in Psychiatry and Mental Disorders: A Narrative

Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19. <https://doi.org/10.3390/ijerph192013428>.

Martínez Vásquez, D. A., Posada-Quintero, H. F., & Rivera Pinzón, D. M. (2023). Mutual Information between EDA and EEG in Multiple Cognitive Tasks and Sleep Deprivation Conditions. *Behavioral Sciences*, 13(9), 707. <https://doi.org/10.3390/bs13090707>.

MaplesKeller, J. L., Rauch, S. A., Jovanovic, T., Yasinski, C. W., Goodnight, J. M., Sherrill, A., Black, K., Michopoulos, V., Dunlop, B. W., & Rothbaum, B. O. (2019). Changes in traumapotentiated startle, skin conductance, and heart rate within prolonged exposure therapy for PTSD in high and low treatment responders. *Journal of Anxiety Disorders*, 68, 102147.

Mazzi, F., (2012). Il DSM-5: un difficile compromesso. *Qi-Questioni di idee in psicologia*, Hogrefe Editore, numero 1. <https://qi.hogrefe.it/rivista/il-dsm-5-un-difficile-compromesso/>.

McIntyre, R. S., Cha, D. S., Soczynska, J. K., Woldeyohannes, H. O., Gallagher, L. A., Kudlow, P., Alsuwaidan, M. T., & Baskaran, A. (2015). The relationship between cognitive dysfunction and functional outcomes in major depressive disorder. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 40(1), 33-41.

Menegazzi, A., (2021). HP Reverb G2 recensione: la maturità dei visori Windows. VR ITALIA. <https://www.vr-italia.org/hp-reverb-g2-recensione-la-maturita-dei-visori-windows/#>.

Möller, H., Bandelow, B., Bauer, M., Hampel, H., Herpertz, S., Soyka, M., Barnikol, U., Lista, S., Severus, E., & Maier, W. (2015). DSM-5 reviewed from different angles: goal attainment, rationality, use of evidence, consequences—part 1: general aspects and paradigmatic discussion of depressive disorders. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 265, 5-18. <https://doi.org/10.1007/s00406-014-0520-x>.

Milgram, P., & Kishino, F. (1994). A Taxonomy of Mixed Reality Visual Displays. *IEICE Transactions on Information and Systems*, 77, 1321-1329.

Moussavi, Z., Kimura, K., & Lithgow, B. (2022). Egocentric spatial orientation differences between Alzheimer's disease at early stages and mild cognitive impairment: a diagnostic aid. *Medical & Biological Engineering & Computing*, 1-9. <https://doi.org/10.1007/s11517-021-02478-9>.

Mückschel, M., Stock, A. K., & Beste, C. (2020). Electrodermal activity reflects cognitive control states in a continuous performance task. *NeuroImage*, 220, 117092.

Murrough, J., Iacoviello, B., Neumeister, A., Charney, D., & Iosifescu, D. (2011). Cognitive dysfunction in depression: Neurocircuitry and new therapeutic strategies. *Neurobiology of Learning and Memory*, 96, 553-563. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2011.06.006>.

Murphy, D., & Skarbez, R. (2020). What do we mean when we say “presence”?. *PRESENCE: Virtual and Augmented Reality*, 29, 171-190. https://doi.org/10.1162/pres_a_00360.

Nikolin, S., Tan, Y., Schwaab, A., Moffa, A., Loo, C., & Martin, D. (2021). An investigation of working memory deficits in depression using the n-back task: A systematic review and meta-analysis. *Journal of affective disorders*, 284, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.01.084>.

Nonnino, F., Magrini, N., (2013). DSM-5: una diagnosi e un farmaco non si negano a nessuno. *Medicalizzazione e società, Numero 3, Informazioni sui farmaci*. <https://www.informazionisuifarmaci.it/dsm-5-una-diagnosi-e-un-farmacoanon-si-negano-a-nessuno>.

Nuño, L., Gómez-Benito, J., Carmona, V., & Pino, O. (2021). A Systematic Review of Executive Function and Information Processing Speed in Major Depression Disorder. *Brain Sciences*, 11. <https://doi.org/10.3390/brainsci11020147>.

Pacheco, J., Garvey, M., Sarampote, C., Cohen, E., Murphy, E., & Friedman-Hill, S. (2022). Annual Research Review: The contributions of the RDoC research framework on understanding the neurodevelopmental origins, progression and treatment of mental illnesses. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*.

<https://doi.org/10.1111/jcpp.13543>.

Palomba D., & Stegagno L., (2004). *Psicofisiologia clinica*. Roma, Carocci editore.

Pan, Z., Park, C., Brietzke, E., Zuckerman, H., Rong, C., Mansur, R., Fus, D., Subramaniapillai, M., Lee, Y., & McIntyre, R. (2018). Cognitive impairment in major depressive disorder. *CNS Spectrums*, 24, 22 - 29.
<https://doi.org/10.1017/S1092852918001207>.

Park, C., Syzdek, M., & Zocchi, L. (2023). *Electrodermal activity in individuals with depression: Comparing responses in different cognitive load conditions*. *Neurobiology of Stress*, 12, 100198.

<https://doi.org/10.1016/j.nbs.2023.100198>.

Paul, M., Bullock, K., & Bailenson, J. (2022). Virtual reality behavioral activation for adults with major depressive disorder: feasibility randomized controlled trial. *JMIR Mental Health*, 9(5), e35526.

Pavlov, Y. G., & Kotchoubey, B. (2021). Electrodermal activity as an index of arousal and its modulation by cognitive and emotional processes in patients with depression. *Frontiers in Psychology*, 12, 605490.

Paykel, E.S., (2008). Concetti di base della depressione. *Dialoghi in neuroscienze cliniche*, 10 (3), 279–289.

<https://doi.org/10.31887/DCNS.2008.10.3/espaykel>.

Pennisi, P., & Sarlo, M. (1998). *Indici elettrofisiologici in psicologia*. Padova, Coop. Libreria Editrice Università di Padova.

Pedroli, E., La Paglia, F., Cipresso, P., La Cascia, C., Riva, G., & La Barbera, D. (2019). A computational approach for the assessment of executive functions in patients with obsessive–compulsive disorder. *Journal of clinical medicine*, 8(11), 1975.

<https://doi.org/10.3390/jcm8111975>.

Petrescu, L., Petrescu, C., Mitruț, O., Moise, G., Moldoveanu, A., Moldoveanu, F., & Leordeanu, M. (2020). Integrating biosignals measurement in virtual reality environments for anxiety detection. *Sensors*, 20(24), 7088.

<https://doi.org/10.3390/s20247088>.

Pierattini, L., (2024, 10 agosto). I migliori visori per la realtà virtuale che trovi adesso, aspettando che arrivi l'Apple Vision Pro in Italia.

<https://www.gqitalia.it/tech/article/migliori-visori-realta-virtuale-modelli-vr-metaverso>.

Pihlaja, M., Peräkylä, J., Erkkilä, E. H., Tapio, E., Vertanen, M., & Hartikainen, K. M. (2023). Altered neural processes underlying executive function in occupational burnout—Basis for a novel EEG biomarker. *Frontiers in Human Neuroscience*, 17, 1194714.

<https://doi.org/10.3389/fnhum.2023.1194714>.

Plancher, G., Tirard, A., Gyselinck, V., Nicolas, S., & Piolino, P. (2012). Using virtual reality to characterize episodic memory profiles in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: influence of active and passive encoding. *Neuropsychologia*, 50(5), 592-602.

<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2011.12.013>.

Polyakova, M., Stuke, K., Schuemberg, K., Mueller, K., Schoenknecht, P., & Schroeter, M. (2015). BDNF as a biomarker for successful treatment of mood disorders: a systematic & quantitative meta-analysis. *Journal of affective disorders*, 174, 432-40.

<https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.11.044>.

Porras-Garcia, B., Rojas-Rincón, J., Adams, A., Garolera, M., & Chang, R. (2024). Immersive virtual reality cognitive training for improving cognition and depressive symptoms among older adults. Current evidence and future recommendations. A systematic review. *Cyberpsychology, Behavior, and Social Networking*.

<https://doi.org/10.1089/cyber.2024.0090>.

Rayner, G., Jackson, G., & Wilson, S. (2016). Cognition-related brain networks underpin the symptoms of unipolar depression: Evidence from a systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 61, 53-65.

<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.09.022>.

Ravasio, A. (2011). L'impiego dei sistemi di realtà virtuale in psicologia clinica, *Scienze dell'interazione*, vol. 3, n. 1.

Reger, G. M., Koenen-Woods, P., Zetocha, K., Smolenski, D. J., Holloway, K. M., Rothbaum, B. O., ... & Gahm, G. A. (2016). Randomized controlled trial of prolonged exposure using imaginal exposure vs. virtual reality exposure in active-duty soldiers with deployment-related posttraumatic stress disorder (PTSD). *Journal of consulting and clinical psychology*, 84(11), 946.

<https://psycnet.apa.org/doi/10.1037/ccp0000134>.

Riva, G., Bacchetta, M., Cesa, G., Conti, S., & Molinari, E. (2003). Six-month follow-up of in-patient experiential cognitive therapy for binge eating disorders. *Cyberpsychology & behavior*, 6(3), 251-258.

<https://doi.org/10.1089/109493103322011533>.

Riva, G., Mantovani, F., Capideville, C. S., Preziosa, A., Morganti, F., Villani, D., ... & Alcañiz, M. (2007). Affective interactions using virtual reality: the link between presence and emotions. *CyberPsychology & Behavior*, 10(1), 45-56.

Riva, G. (2022). Virtual Reality in Clinical Psychology. *Comprehensive Clinical Psychology*, 91 - 105.

<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-818697-8.00006-6>.

Rizzo, A., Reger, G., Gahm, G., Difede, J., Rothbaum, B. (2009). Virtual Reality Exposure Therapy for Combat-Related PTSD. In: LeDoux, J., Keane, T., Shiromani, P. (eds) Post-Traumatic Stress Disorder. Humana Press.

https://doi.org/10.1007/978-1-60327-329-9_18.

Rizzo, S. R., Goodwin, G. J., De Vito, A. N., Bell, J. D. (2021). Recent Advances in Virtual Reality and Psychology: Introduction to the Special Issue. *Translational Issues in Psychological Science*, 7(3), 213–217.

<https://doi.org/10.1037/tps0000316>.

Roland, C. K., (1997). The effects of stressful life events on depression. *Annual review of psychology*, Volume 48: 191-214.

<https://doi.org/10.1146/annurev.psych.48.1.191>.

Roy, M. J., Costanzo, M. E., Jovanovic, T., Leaman, S., Taylor, P., Norrholm, S. D., & Rizzo, A. A. (2013). Heart rate response to fear conditioning and virtual reality in subthreshold PTSD. *Annual Review of Cybertherapy and Telemedicine* 2013, 115-119.

Roman, M., & Irwin, M. (2020). Novel neuroimmunologic therapeutics in depression: A clinical perspective on what we know so far. *Brain, Behavior, and Immunity*, 83, 7-21.

<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.09.016>.

Rouillon, F., (2005). La dépression, hier, aujourd'hui et demain: évolution historique des concepts. *Thérapies*, Volume 60, Issue 5, Pages 425-429, ISSN 0040-5957. <https://doi.org/10.2515/therapie:2005063>.

Rus-Calafell, M., Gutiérrez-Maldonado, J., & Ribas-Sabaté, J. (2012). Improving social behaviour in schizophrenia patients using an integrated virtual reality programme: a case study. *Annual Review of Cybertherapy and Telemedicine* 2012,

283-286.

doi 10.3233/978-1-61499-121-2-283

Sampogna G, Del Vecchio V, Giallonardo V, Luciano M, Perris F, Saviano P, Zinno F, Fiorillo A. Il processo di revisione dei sistemi diagnostici in psichiatria: differenze tra ICD-11 e DSM-5. *Riv Psichiatra* 2020;55(6):323-330.

doi 10.1708/3503.34889

Sarchiapone, M., Gramaglia, C., Iosue, M., Carli, V., Mandelli, L., Serretti, A., Marangon, D., & Zeppegno, P. (2018). The association between electrodermal activity (EDA), depression and suicidal behaviour: A systematic review and narrative synthesis. *BMC Psychiatry*, 18.

<https://doi.org/10.1186/s12888-017-1551-4>.

Sarchiapone, M., Iosue, M., Carli, V., Amore, M., Baca-García, E., Batra, A., Cosman, D., Courtet, P., Sciascio, G., Gusmão, R., Parnowski, T., Pestality, P., Sáiz, P., Thome, J., Tingström, A., Wojnar, M., Zeppegno, P., & Thorell, L. (2017). EUDOR-A multi-centre research program: A naturalistic, European Multi-centre Clinical study of EDOR Test in adult patients with primary depression. *BMC Psychiatry*, 17.

<https://doi.org/10.1186/s12888-017-1246-x>.

Sazuka, M., Nagai, Y., Yonekawa, H., Yonezawa, Y., & Sato, Y. (2023). Association of brain–autonomic activities and task accuracy under cognitive load: A pilot study using electroencephalogram, autonomic activity measurements, and arousal level estimated by machine learning. *Frontiers in Psychology*.

<https://doi.org/10.3389/fpsyg.2023.1234567>.

Schubert, T., Friedmann, F., & Regenbrecht, H. (2001). The experience of presence: Factor analytic insights. *Presence: Teleoperators & Virtual Environments*, 10(3), 266-281.

<https://doi.org/10.1162/105474601300343603>.

Scult, M., Paulli, A., Mazure, E., Moffitt, T., Hariri, A., & Strauman, T. (2016). The association between cognitive function and subsequent depression: a systematic review and meta-analysis. *Psychological Medicine*, 47, 1 - 17. <https://doi.org/10.1017/S0033291716002075>.

Sheridan, T. B. (1996). Further musings on the psychophysics of presence. *Presence: Teleoperators & Virtual Environments*, 5(2), 241-246. <https://doi.org/10.1162/pres.1996.5.2.241>.

Shickel, B., Siegel, S., Heesacker, M., Benton, S., & Rashidi, P. (2019). Automatic Detection and Classification of Cognitive Distortions in Mental Health Text. *2020 IEEE 20th International Conference on Bioinformatics and Bioengineering (BIBE)*, 275-280. <https://doi.org/10.1109/BIBE50027.2020.00052>.

Shimmer Research Ltd. (2023). Shimmer3 GSR Unit, Shimmer3 ECG Unit. Recuperato da <https://www.shimmersensing.com/>.

Skarbez, R., Smith, M., & Whitton, M. (2021). Revisiting Milgram and Kishino's Reality-Virtuality Continuum. 2. <https://doi.org/10.3389/frvir.2021.647997>.

Slater, M., & Sanchez-Vives, M. V. (2016). Enhancing our lives with immersive virtual reality. *Frontiers in Robotics and AI*, 3, 74. <https://doi.org/10.3389/frobt.2016.00074>.

Slater, M., Steed, A., & Usoh, M. (1995). The virtual treadmill: A naturalistic metaphor for navigation in immersive virtual environments. In *Virtual Environments '95: Selected papers of the Eurographics Workshops in Barcelona, Spain, 1993, and Monte Carlo, Monaco, 1995* (pp. 135-148). Springer Vienna.

https://doi.org/10.1007/978-3-7091-9433-1_12.

Spitzer, R. L., Kroenke, K., & Williams, J. B. (1999). Validation and utility of a self-report version of PRIME-MD: the PHQ primary care study. Primary Care Evaluation of Mental Disorders. Patient Health Questionnaire. *JAMA*, 282(18), 1737–1744.

<https://doi.org/10.1001/jama.282.18.1737>.

Sullivan, P.F., Neale, M.C. & Kendler, K.S. (2000). Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*, 157(10):1552-62.

<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.10.1552>.

Tarrant, J., Viczko, J., & Cope, H. (2018). Virtual reality for anxiety reduction demonstrated by quantitative EEG: a pilot study. *Frontiers in psychology*, 9, 1280.

<https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.01280>.

Thompson, R. A. (2007). Development and validation of an internationally reliable short-form of the Positive and Negative Affect Schedule (PANAS). *Journal of Cross-Cultural Psychology*, 38(2), 229-241.

<https://doi.org/10.1177/0022022106297301>.

The Jamovi Project (2022). jamovi (Versione 2.3) [Computer Software].

Recuperato da

<https://www.jamovi.org>.

Uher, R., Payne, J.L., Pavlova, B. & Perlis, R.H. (2014). Major depressive disorder in DSM-5: implications for clinical practice and research of changes from DSM-IV. *Depress Anxiety*, 31(6):459-71.

<https://doi.org/10.1002/da.22217>.

Villalobos, D., Pacios, J., & Vázquez, C. (2021). Cognitive Control, Cognitive Biases and Emotion Regulation in Depression: A New Proposal for an Integrative

Interplay Model. *Frontiers in Psychology*, 12.
<https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.628416>.

Watson, D., Clark, L. A., & Tellegen, A. (1988). Development and validation of brief measures of positive and negative affect: The PANAS scales. *Journal of Personality and Social Psychology*, 54(6), 1063-1070.
<https://doi.org/10.1037/0022-3514.54.6.1063>.

Wiebe, A., Kannen, K., Selaskowski, B., Mehren, A., Thöne, A. K., Pramme, L., ... & Braun, N. (2022). Virtual reality in the diagnostic and therapy for mental disorders: A systematic review. *Clinical Psychology Review*, 98, 102213.
<https://doi.org/10.1016/j.cpr.2022.102213>.

Woody, M., & Gibb, B. (2015). Integrating NIMH Research Domain Criteria (RDoC) into Depression Research. *Current opinion in psychology*, 4, 6-12.
<https://doi.org/10.1016/J.COPSYC.2015.01.004>.

World Health Organization. (2023, 31 marzo). Depressive disorder (depression). Organizzazione mondiale della sanità.
<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>.

Witmer, B. G., Jerome, C. J., & Singer, M. J. (2005). The factor structure of the presence questionnaire. *Presence: Teleoperators & Virtual Environments*, 14(3), 298-312.
<https://doi.org/10.1162/105474605323384654>.

World Health Organization (2019). International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (11th ed.).
<https://icd.who.int/>.

Wray, N. R., Ripke, S., Mattheisen, M., Trzaskowski, M., Byrne, E. M., Abdellaoui, A., ... & Viktorin, A. (2018). Genome-wide association analyses identify 44 risk

variants and refine the genetic architecture of major depression. *Nature genetics*, 50(5), 668-681.

<https://doi.org/10.1038/s41588-018-0090-3>.

Zainal, N. H., & Newman, M. G. (2021). Depression and executive functioning bidirectionally impair one another across 9 years: Evidence from within-person latent change and cross-lagged models. *European Psychiatry*, 64(1), e43.

<https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2021.2217>.

Zhang, D., Xie, H., He, Z., Wei, Z., & Gu, R. (2018). Impaired Working Memory Updating for Emotional Stimuli in Depressed Patients. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 12.

<https://doi.org/10.3389/fnbeh.2018.00065>.