

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia Generale

Corso di Laurea Magistrale in Neuroscienze e Riabilitazione Neuropsicologica

Tesi di Laurea Magistrale

Elaborazione emozionale nella sintomatologia depressiva:

uno studio tramite potenziali evento-relati

**Emotional Processing in Depressive Symptom: An Event-Related Potentials
(ERPs) Study**

Relatrice

Dott.ssa Elisabetta Patron

Correlatrice

Dott.ssa Francesca Mura

Laureanda: Francesca Sommaruga

Matricola: 2021199

Anno Accademico 2022/2023

INDICE

INTRODUZIONE	5
LA DEPRESSIONE	7
1.1 I disturbi depressivi.....	7
1.1.1 Sintomi e caratteristiche cliniche.....	10
1.1.2 Epidemiologia.....	12
1.2 L'elaborazione emozionale nella depressione	14
1.2.1 L'ipotesi del potenziamento negativo.....	17
1.2.2 L'ipotesi dell'attenuazione positiva.....	18
1.2.3 L'ipotesi dell'insensibilità al contesto emotivo.....	18
1.3 La prospettiva Research Domain Criteria (RDoC).....	19
CORRELATI NEUROFISIOLOGICI DELL'ELABORAZIONE EMOZIONALE NELLA SINTOMATOLOGIA DEPRESSIVA.....	23
2.1 Dall'elettroencefalogramma ai potenziali evento-relati.....	24
2.1.1 L'elettroencefalogramma.....	24
2.1.2 I potenziali evento-relati.....	28
2.2 Correlati neurofisiologici della depressione	35
2.2.1 Evidenze EEG.....	35

2.2.2	Evidenze ERP	42
2.3	Correlati neurofisiologici dell'elaborazione emozionale nella sintomatologia depressiva	49
2.3.1	Evidenze EEG.....	51
2.3.2	Evidenze ERP	54
LA RICERCA.....		62
3.1	Introduzione e ipotesi sperimentale	62
3.2	Metodo	65
3.2.1	Partecipanti	65
3.2.2	Metodi e misure	67
3.2.3	Procedura sperimentale.....	70
3.2.4	Analisi dei dati.....	72
3.3	Risultati	78
3.4	Discussione e conclusioni	81
BIBLIOGRAFIA		87

INTRODUZIONE

La depressione è una delle condizioni psicopatologiche più comuni e debilitanti al mondo. Secondo l'OMS, circa il 5% della popolazione globale soffre di questo disturbo (World Health Organization; 2017), che, ostacolando il normale funzionamento dell'individuo nella vita quotidiana, comporta costi significativi per la persona e per la società. I processi affettivi sono un aspetto centrale della depressione, infatti, il tono dell'umore deflesso, sintomo cardine del disturbo, interferisce con il processamento delle informazioni emotive e viene mantenuto da pattern di elaborazione emozionale alterati. Risulta fondamentale sia sul piano epistemologico che clinico chiarire in che modo l'elaborazione emotiva e la conseguente disposizione all'azione siano alterate in tale disturbo. Il presente lavoro di tesi si pone come obiettivo l'indagine dei processi neurofisiologici alla base dell'elaborazione dell'informazione emotiva nella depressione tramite l'utilizzo degli ERPs.

In primo luogo, viene fornita una panoramica sui disturbi depressivi, per poi entrare nel merito dei tre principali modelli teorici esistenti in letteratura sulla reattività emozionale nella sintomatologia depressiva. Il modello dell'*Ipersensibilità agli stimoli spiacevoli* ipotizza una maggiore tendenza a focalizzare l'attenzione verso stimoli di natura spiacevole (Bylsma et al., 2008), il modello dell'*Iposensibilità agli stimoli piacevoli* presuppone una ridotta attivazione del sistema motivazionale appetitivo a fronte di contesti positivi (Bylsma et al., 2008) e il modello dell'*Insensibilità al contesto emotivo* sostiene che gli individui depressi mostrino una reattività emozionale ridotta a tutti gli stimoli emotivi indipendentemente dalla loro valenza (Rottenberg, 2005). Viene inoltre

introdotta il progetto RDoC del National Institute of Mental Health, in linea con la cui prospettiva si pone tale lavoro di tesi. Successivamente, vengono riportate le principali evidenze delle ricerche sui correlati neurofisiologici della depressione e, in particolare, dell'elaborazione emozionale nella sintomatologia depressiva. Partendo da questi presupposti, viene presentato lo studio sperimentale, in cui è stata analizzata la risposta emotiva tramite la misura dell'ampiezza del LPP in partecipanti con sintomatologia depressiva subclinica durante un compito di visione passiva di immagini a contenuto emotigeno. Dai risultati è emerso che gli individui con sintomatologia depressiva subclinica hanno presentato una riduzione dell'ampiezza del picco del LPP verso stimoli emotivamente piacevoli, contrariamente al gruppo di controllo.

LA DEPRESSIONE

1.1 I disturbi depressivi

Nel linguaggio comune viene spesso impiegato il termine *depressione* in riferimento ad uno stato psicologico caratterizzato da umore triste, sconforto, senso di vuoto. Sperimentare uno stato d'animo di questo tipo non necessariamente è indice di un disturbo: provare tristezza è un'esperienza comune intrinseca alla natura umana. È una delle modalità affettive che ha l'essere umano per relazionarsi con il mondo e le sue sofferenze, le sue delusioni e le sue perdite, ed è una normale reazione fisiologica purché sia transitoria e proporzionata all'esperienza avversa che l'ha generata.

Si parla di depressione in senso clinico quando la deflessione del tono dell'umore non è più di carattere temporaneo, ma si configura come persistente e pervasiva, ed è accompagnata da altri sintomi di natura somatica e psicologica, arrivando a compromettere significativamente la funzionalità dell'individuo nella vita quotidiana (APA, 2013). L'esistenza della persona si svuota di significato e si perde la capacità di sperimentare interesse anche nelle attività che un tempo arrecavano piacere.

Con il termine *depressione*, in realtà, non ci si riferisce ad una patologia univoca ma ad una serie di disturbi psicopatologici raggruppati nell'ultima versione del Manuale Statistico e Diagnostico dei Disturbi Mentali (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-5, 2013) sotto la nomenclatura di *disturbi depressivi*. I disturbi depressivi sono *disturbi dell'umore*, ed implicano la presenza di umore triste o irritabilità che comporta una compromissione del funzionamento dell'individuo in ambito personale, socio-lavorativo e relazionale. Si differenziano tra loro per durata dei sintomi, per tempi di insorgenza e per eziologia (APA, 2013), e sono, nello specifico: il disturbo depressivo

maggiore, il disturbo depressivo persistente (altrimenti detto *distimia*), il disturbo disforico premenstruale, il disturbo da disregolazione dell'umore dirompente, il disturbo depressivo indotto da sostanze/farmaci, il disturbo depressivo dovuto ad un'altra condizione medica, il disturbo depressivo con altra specificazione e il disturbo depressivo senza altra specificazione.

Il *disturbo depressivo maggiore* (DDM) è quello maggiormente rappresentativo all'interno di questa categoria di disturbi (APA, 2013). È definito da uno o più episodi di depressione maggiore (MDE), della durata di almeno due settimane, durante i quali la persona riporta una sostanziale deflessione del tono dell'umore e/o la perdita di interesse o piacere per la maggior parte delle attività. Queste modificazioni si accompagnano ad altri sintomi e alterazioni psicofisiologiche non attribuibili agli effetti di sostanze o altre condizioni mediche generali. Nonostante sia possibile effettuare la diagnosi sulla base di un singolo episodio, solitamente si configura come un disordine ricorrente: dopo il primo episodio, il rischio che ne insorgano altri aumenta ad ogni episodio successivo (Rakel, 1999).

L'ultima edizione del DSM (APA; DSM 5, 2013) definisce il disturbo depressivo maggiore (DDM) sulla base dei criteri riportati nella seguente tabella (tabella 1.1):

A	Cinque (o più) dei seguenti sintomi sono stati contemporaneamente presenti durante un periodo di due settimane e rappresentano un cambiamento rispetto al precedente livello di funzionamento; almeno uno dei sintomi è 1) umore depresso o 2) perdita di interesse o piacere
	1. Umore depresso per la maggior parte del giorno, quasi tutti i giorni
	2. Marcata diminuzione di interesse o piacere per tutte, o quasi tutte, le attività per la maggior parte del giorno, quasi tutti i giorni
	3. Significativa perdita di peso, non dovuta a dieta, o aumento di peso (per es., un cambiamento superiore al 5% del peso corporeo in un mese) oppure diminuzione o aumento dell'appetito quasi tutti i giorni
	4. Insonnia o ipersonnia quasi tutti i giorni
	5. Agitazione o rallentamento psicomotori quasi tutti i giorni (osservabile dagli altri; non semplicemente sentimenti soggettivi di essere irrequieto/a o rallentato/a)
	6. Faticabilità o mancanza di energia quasi tutti i giorni
	7. Sentimenti di autosvalutazione o di colpa eccessivi o inappropriati (che possono essere deliranti), quasi tutti i giorni
	8. Ridotta capacità di concentrarsi, o indecisione, quasi tutti i giorni (come impressione soggettiva o osservata da altri)
	9. Pensieri ricorrenti di morte (non solo paura di morire), ricorrente ideazione suicidaria senza un piano specifico a un tentativo di suicidio o un piano specifico per commettere suicidio
B	I sintomi causano disagio clinicamente significativo o compromissione del funzionamento in ambito sociale, lavorativo o in altre aree importanti
C	L'episodio non è attribuibile agli effetti fisiologici di una sostanza o a un'altra condizione medica

Tabella 1.1 Criteri diagnostici secondo il DSM 5.

Il *disturbo depressivo persistente* (o distimia) consiste in una forma prolungata e attenuata di depressione che si configura come cronica (APA, 2013). L'umore deflesso deve essere

presente quasi ogni giorno per almeno due anni. In questo caso, la persona conserva in parte le capacità per far fronte ai propri impegni ma sono presenti sensazioni di debolezza, pensieri negativi su di sé e sul proprio futuro, bassa autostima, difficoltà nel provare piacere e nell'affrontare i problemi nella propria quotidianità (APA, 2013).

Il *disturbo depressivo dirompente* è specifico per i bambini fino ai 18 anni che manifestano una persistente irritabilità e frequenti episodi di discontrollo del comportamento non coerenti con le circostanze per intensità e durata. La frequenza degli scoppi di rabbia è in media di tre o più volte la settimana con un umore persistentemente irritabile o arrabbiato per la maggior parte della giornata, quasi tutti i giorni, per almeno 12 mesi. Sono evidenti conseguenti difficoltà interpersonali e relazionali (APA, 2013).

Il *disturbo disforico premestruale* è entrato a far parte della categoria dei disturbi depressivi a partire dall'ultima versione del DSM, sulla base di forti evidenze scientifiche. Questa forma specifica di depressione, pur risolvendosi entro pochi giorni dalle mestruazioni, quando presente, ha un marcato impatto sulla funzionalità della persona: si evidenziano marcata labilità affettiva, irritabilità e umore depresso nell'ultima settimana del ciclo mestruale (APA, 2013).

Inoltre, fenomeni di tipo depressivo possono essere associati all'abuso di alcune sostanze, all'assunzione di farmaci e a specifiche condizioni mediche: ciò è riconosciuto nelle diagnosi di *disturbo depressivo indotto da sostanze o farmaci* e *disturbo depressivo dovuto ad altra condizione medica*.

1.1.1 Sintomi e caratteristiche cliniche

La depressione è un disturbo altamente eterogeneo: i sintomi sono molteplici e possono presentarsi secondo varie combinazioni formando entità cliniche differenti, sebbene parzialmente sovrapponibili, con diversa durata, gravità e ricorrenza (Kendler et al.

1999). Questo disturbo può manifestarsi con sintomi a livello affettivo, cognitivo, comportamentale, somatico e neurovegetativo.

Il nucleo centrale del disturbo è una netta modificazione del tono dell'umore verso l'estremo negativo, persistente e pervasiva, che influenza l'intera sfera affettiva dell'individuo, con la conseguente perdita della capacità di provare piacere o interesse (anedonia) anche per le attività che un tempo venivano considerate gratificanti. L'umore depresso viene descritto dal soggetto come una sensazione di tristezza, di disperazione o scoraggiamento. Solitamente si evidenzia consapevolezza del cambiamento del proprio stato affettivo, mentre in alcuni casi, però, la tristezza può essere negata ed elicitata attraverso espressioni e atteggiamenti. L'umore depresso può anche manifestarsi attraverso irritabilità o rabbia, come ad esempio nei bambini e negli adolescenti (APA, 2013).

Sul piano cognitivo, si evidenziano distorsioni del pensiero, della percezione ed anche della memoria. Le persone depresse sono caratterizzate da schemi cognitivi e convinzioni negative e catastrofiche che influenzano in modo pervasivo il significato dell'esperienza. Secondo il modello cognitivo della depressione proposto da Beck, infatti, i sintomi sono generati e mantenuti da una combinazione di pensieri disadattivi (Beck, 1967). In questo modello sono centrali i *pensieri automatici negativi* (Clark & Beck, 2010), il cui contenuto si articola in termini di fallimento, autocritica, insuccesso, attorno ad un nucleo tematico dominante: la perdita. Qualche volta le interpretazioni della realtà della persona depressa possono essere così distorte da arrivare alla presenza di ideazioni deliranti.

Si riscontra spesso negli individui depressi una forte tendenza alla ruminazione, che è stata associata all'insorgenza della malattia, al peggioramento del decorso, alla cronicità

e alla durata della depressione (Cooney et al., 2010). Inoltre, si può giungere alla compromissione di importanti funzioni cognitive: nei pazienti depressi si riscontrano spesso deficit di attenzione, della concentrazione, di memoria e difficoltà nelle funzioni esecutive (APA, 2013; Pan et al., 2019).

Oltre ai classici sintomi, la depressione è caratterizzata da specifici sintomi comportamentali e somatici/neurovegetativi. Tra le manifestazioni comportamentali, la più evidente è la tendenza al ritiro. Infatti, si assiste generalmente ad una progressiva riduzione o evitamento dei contatti sociali, degli hobby e delle normali attività della vita quotidiana. Questa condizione porta il soggetto all'isolamento, con il peggioramento delle sensazioni di solitudine. Spesso i soggetti iniziano a trascurare anche il proprio benessere, l'igiene e la cura della propria persona (APA, 2013). La depressione si manifesta anche a livello somatico: si evidenziano rallentamento psicomotorio, stanchezza cronica, scarsa energia e spesso anche dolori diffusi (APA, 2013). Tra i sintomi neurovegetativi possono emergere un'alterazione del ritmo sonno-veglia, l'aumento o la diminuzione del sonno notturno e dell'appetito con conseguenze sul peso corporeo. In alcuni individui vi è una significativa riduzione del desiderio sessuale (APA, 2013).

1.1.2 Epidemiologia

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità, la depressione è il principale fattore di disabilità globale con una percentuale di circa il 5% della popolazione, equivalente a 322 milioni di individui. Il numero totale stimato di persone che soffrono di disturbi depressivi è aumentato del 18,4% tra il 2005 e il 2015, come conseguenza della crescita globale della popolazione (World Health Organization; 2017).

Il disturbo depressivo maggiore è un problema di salute pubblica significativo comune e diffuso in tutto il mondo, con differenze a livello statistico a seconda del sesso, dell'area geografica ed anche della classe sociale. Le donne risultano essere maggiormente colpite, con tassi di incidenza e recidiva più elevati rispetto agli uomini: nella maggior parte degli studi, il rapporto tra i tassi di prevalenza nelle donne e negli uomini è risultato compreso tra 1,5 e 2,5 (Fava & Kendler, 2000). Per le donne con un'età compresa tra 55 e i 74 anni le cifre superano il 7,5% mentre per gli uomini con la stessa età si arriva al di sopra del 5,5% (figura 1.1). In entrambi i sessi, l'età media di insorgenza è di circa 25 anni e il periodo di maggiore rischio per l'insorgenza di questo disturbo va dalla metà della tarda adolescenza ai primi 40 anni (Otte et al., 2016). La depressione può colpire anche i bambini e gli adolescenti di età inferiore ai 15 anni, ma con un'incidenza più bassa rispetto agli adulti.

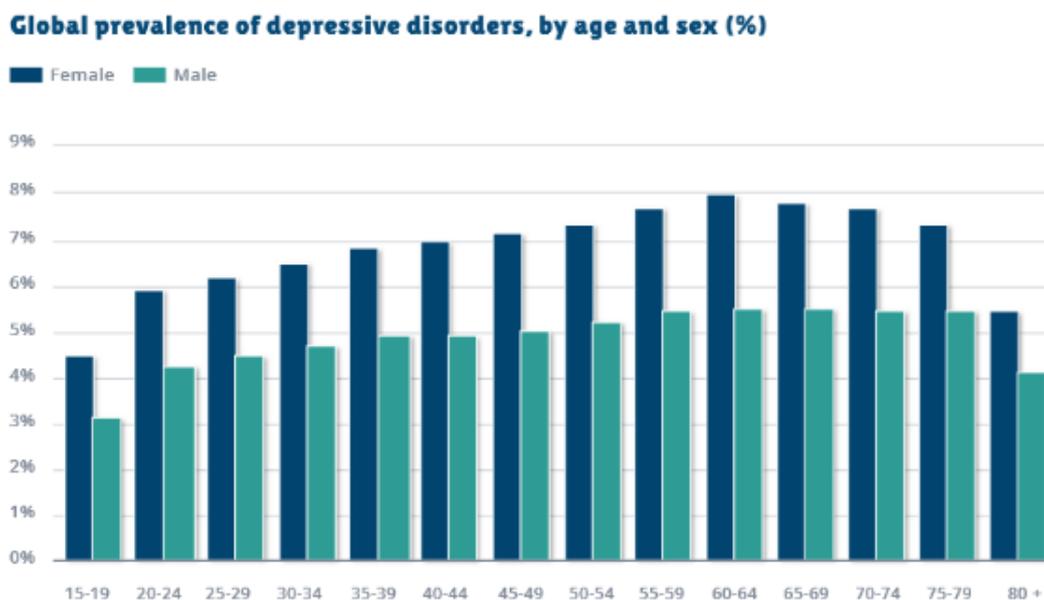


Figura 1.1 Prevalenza globale dei disturbi depressivi in base all'età e al sesso (%; World Health Organization, 2017).

L'età media di insorgenza, il profilo sintomatologico e i correlati sociodemografici e ambientali di base sono generalmente comparabili tra i vari paesi e culture, la discrepanza tra questi è evidente in termini di risorse e trattamenti disponibili. Nei paesi ad alto reddito, circa il 50-60% di tutte le persone affette da depressione grave riceve un trattamento adeguato, mentre nei paesi a basso reddito solo un 10% dei pazienti (Otte et al., 2016).

La depressione è considerata la principale causa di morti per suicidio, che rappresenta quasi l'1,5% di tutti i decessi nel mondo, posizionandosi nel 2015 tra le prime 20 cause di morte. Secondo le ultime ricerche dell'OMS, nel 2015, le persone morte per questo motivo sono 788 mila, e bisogna sottolineare come questa cifra non comprenda i casi di coloro che hanno tentato il suicidio senza riuscirci (World Health Organization; 2017).

1.2 L'elaborazione emozionale nella depressione

I processi emotivi, declinati, nello specifico, nell'elaborazione e nella regolazione delle emozioni, sono un aspetto cardinale della depressione. Infatti, il sintomo centrale della condizione depressiva è il tono dell'umore deflesso che viene mantenuto da specifici pattern disfunzionali di elaborazione emozionale. Le ricerche sulla depressione hanno cercato sempre più di chiarire come in questo disturbo sia alterata la reattività emotiva.

Come premessa, bisogna distinguere i termini *emozione* ed *umore*, che delineano concetti diversi benché strettamente correlati. L'emozione è una risposta psicofisiologica elicitata da un evento rilevante esterno o interno ed è generalmente una reazione rapida ed intensa che produce un effetto transitorio a livello comportamentale e fisiologico. L'umore, invece, è legato solo in parte a situazioni specifiche e si configura come uno stato affettivo

diffuso, di maggior durata e di minore intensità, con un'azione prolungata nel tempo (Ekman, 1999; Watson, 2000; Rottenberg, 2005).

La funzione adattiva delle emozioni, da un punto di vista evolucionistico, conferisce loro un ruolo guida nella disposizione all'azione, con il fine di rispondere nel modo più efficace possibile alle circostanze ambientali. Esse sono organizzate attorno a due sistemi motivazionali, il *sistema appetitivo* e il *sistema difensivo*, evolutisi anch'essi come mediatori nei confronti di quegli aspetti dell'ambiente che promuovono o minacciano la sopravvivenza (Lang et al., 1997). Il sistema appetitivo si attiva in situazioni che procurano piacere, con un repertorio comportamentale di avvicinamento; il sistema di difesa, invece, si attiva in contesti di minaccia, con comportamenti di evitamento e fuga. L'attivazione dei sistemi motivazionali si associa ad una serie di processi psicofisiologici sottostanti a queste disposizioni sulla base di due parametri: la valenza (cioè piacevolezza o spiacevolezza affettiva) e l'intensità (arousal o grado di attivazione). Quando l'attivazione di uno dei due sistemi è minima, riflette il fatto che gli eventi sono valutati dall'individuo come emotivamente neutri e a basso arousal (figura 1.2). Da un punto di vista motivazionale, questo suggerisce una debole tendenza all'azione e una scarsa mobilitazione di energia (Bradley, 2009). Al contrario, gli stimoli emotivamente salienti, rispetto a quelli neutri, tendono a catturare l'attenzione in modo automatico e rapido, promuovendo la motivazione alla messa in atto di comportamenti di approccio o allontanamento (Bradley et al., 2001; Lang et al., 1997).

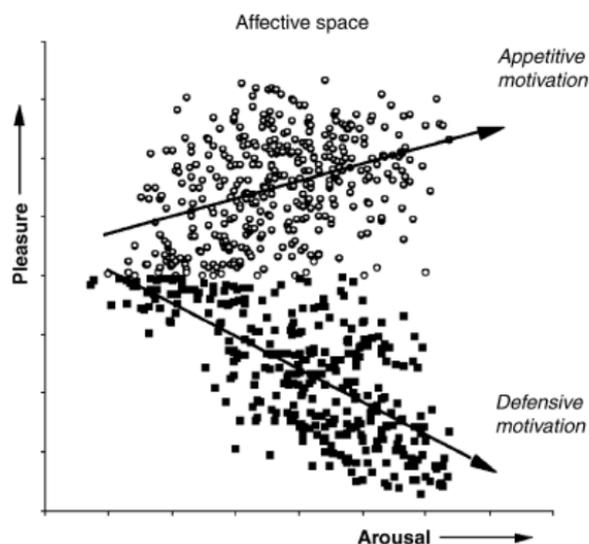


Figura 1.2 Distribuzione, in uno spazio bidimensionale definito dal livello di piacere e di arousal, di immagini valutate in base a questi aspetti. Questa distribuzione risulta coerente con l'ipotesi che i giudizi valutativi riflettano il livello di attivazione dei sistemi motivazionali appetitivi o difensivi sottostanti (Bradley, 2009).

L'umore può influenzare un'ampia gamma di processi psicologici e fisiologici. Così, un umore depresso, può avere effetti sul processamento di informazioni, sulla risposta emotiva e sulla reattività fisiologica, ad esempio, portando l'individuo a prestare attenzione agli aspetti dell'ambiente congruenti con il proprio stato d'animo, oppure, a mostrare minor sensibilità verso eventi positivi e gratificanti (Rottenberg, 2005; Rosenberg, 1998). Ma in che modo, nello specifico, i sintomi depressivi interferiscono con una risposta emotiva tipica?

Ci sono tre ipotesi principali sulla reattività emotiva nella depressione (Bylsma et al., 2008):

- 1) l'ipotesi del potenziamento negativo o ipersensibilità agli stimoli negativi,
- 2) l'ipotesi dell'attenuazione positiva o iposensibilità agli stimoli positivi,
- 3) l'ipotesi dell'insensibilità al contesto emotivo (Emotional context insensitivity; ECI).

1.2.1 L'ipotesi del potenziamento negativo

L'ipotesi del potenziamento negativo prende avvio dai modelli cognitivi della depressione, che sostengono che gli schemi depressivi portano ad un'anormale tendenza a focalizzare l'attenzione verso gli stimoli spiacevoli. Questa tendenza, incanalandosi in un circolo vizioso, a sua volta tende a rafforzare l'affettività negativa, contribuendo così alla cronicizzazione della condizione (Beck, 1976). Si ritiene che l'umore potenzi la capacità di provare emozioni congruenti (Rosenberg, 1998), quindi un umore negativo potenzierebbe la reattività emotiva negativa e, conseguentemente, una mancanza di umore positivo attenuerebbe la reattività emotiva positiva (Bylsma et al., 2008). L'ipotesi del potenziamento negativo, sostiene proprio che la deflessione dell'umore tipica della depressione contribuisca a potenziare la reattività emotiva agli stimoli negativi.

La prima formulazione del modello cognitivo della depressione risale agli inizi degli anni Sessanta ad opera di Aaron T. Beck. Secondo questo modello, gli eventi avversi che si verificano nelle prime fasi della vita possono portare allo sviluppo di schemi depressivi, ovvero, modelli cognitivi stabili che aiutano ad interpretare la realtà, generalmente caratterizzati da credenze autoreferenziali negative. Nel corso della vita, la successiva esposizione, ad esempio, a fattori di stress può contribuire all'attivazione di questi schemi. Tale attivazione può comportare un'alterata capacità di acquisizione ed elaborazione delle informazioni, distorcendo il modo in cui gli stimoli vengono codificati, processati e recuperati, compromettendo i processi attentivi, percettivi e mnesici. Pertanto, secondo questa teoria, gli individui con depressione risulterebbero inclini a prestare attenzione selettivamente agli stimoli negativi, a sperimentarne una maggiore consapevolezza e a ricordare gli episodi depressivi con maggiore frequenza, costruendosi idee negative sul sé, sul mondo e sul futuro, la cosiddetta *triade negativa* (Beck, 1967).

1.2.2 L'ipotesi dell'attenuazione positiva

Numerose evidenze scientifiche supportano l'ipotesi che la depressione sia caratterizzata da una ridotta attenzione nei confronti degli stimoli piacevoli (Nandrino et al., 2004) piuttosto che da un bias attenzionale focalizzato su contenuti negativi (Gotlib et al., 1988; McCabe & Gotlib, 1995).

L'ipotesi di una ridotta reattività agli stimoli emotivi positivi è perfettamente in linea con uno dei sintomi cardine della depressione: l'anedonia, cioè la ridotta capacità di provare piacere in risposta a stimoli gratificanti. L'umore depresso, infatti, è associato all'incapacità di regolare il proprio stato d'animo e il proprio comportamento in relazione a eventi piacevoli, il che si tradurrebbe nei sintomi tipici dell'apatia, del senso di affaticamento e del rallentamento psicomotorio (Rottenberg & Gotlib, 2005). La ridotta sensibilità al materiale emotivo positivo è indice di una minore attivazione del sistema appetitivo (Bylsma et al., 2008).

1.2.3 L'ipotesi dell'insensibilità al contesto emotivo

Più recentemente, si è delineata una terza ipotesi, quella dell'Insensibilità al contesto emotivo, secondo cui gli individui depressi mostrano una reattività ridotta a tutti gli stimoli emotivi, indipendentemente dalla valenza positiva o negativa (Rottenberg, 2005, 2007). L'insensibilità al contesto emotivo deriva da prospettive evolutive che descrivono la depressione come uno stato motivazionale difensivo che si configura in un disimpegno nei confronti dell'ambiente. Il pessimismo, il ritiro sociale e la perdita di interesse per l'ambiente sarebbero tutte caratteristiche della depressione che mantengono la persona al riparo dalle situazioni non favorevoli, in cui aumenta la possibilità di compiere azioni che la metterebbero in pericolo o le farebbero sperimentare una perdita (Nesse, 2000). Si

ipotizza, quindi, che un umore depresso determini una ridotta motivazione all'azione, con conseguente ritiro e ridotta reattività a nuovi stimoli emotivi sia positivi che negativi (Rottenberg & Gotlib, 2005).

Questo modello, dunque, ipotizza una minore sensibilità nei confronti di tutti gli stimoli emotivamente salienti conseguentemente all'ipoattivazione di entrambi i sistemi motivazionali, abbracciando anche la visione dell'attenuazione positiva per gli stimoli piacevoli, ma facendo previsioni opposte alla visione del potenziamento negativo (Bylsma et al., 2008), che ipotizza un aumento consistente della sensibilità al materiale spiacevole.

Sebbene siano state condotte poche indagini sul significato clinico dell'insensibilità al contesto emotivo, le prime evidenze suggeriscono che l'insensibilità alla differenza tra contesti che abbiano una certa valenza emotiva e contesti neutri possa preannunciare una più ampia disfunzione psicosociale (Rottenberg & Gotlib, 2005). Per esempio, all'interno di un campione di persone depresse, coloro che mostravano un appiattimento delle risposte emozionali (non differenziando tra stimoli a contenuto negativo e neutro), come previsto dal modello dell'insensibilità al contesto emotivo, sembrano presentare una depressione di maggior gravità, per un tempo più lungo e sembrano avere i livelli più bassi di funzionamento psicosociale complessivo (Rottenberg et al., 2002).

1.3 La prospettiva Research Domain Criteria (RDoC)

Un numero di evidenze sempre maggiore si è soffermato sull'esistenza di caratteristiche e processi trasversali ai vari disturbi, iniziando a mettere in luce come questi risultino parzialmente sovrapponibili piuttosto che delimitati da netti confini diagnostici. L'attuale sistema diagnostico psichiatrico pone l'enfasi su una distinzione categoriale tra le varie patologie, tanto che la ricerca, la valutazione e il trattamento spesso risultano inquadrati

all'interno di una struttura specifica per il disturbo. Per affrontare questi limiti, l'istituto nazionale di salute mentale Statunitense (National Institute of Mental Health; NIMH) ha recentemente sviluppato un progetto nominato *Research Domain Criteria (RDoC)*, con l'obiettivo di fornire un quadro integrato per condurre la ricerca sui processi psicologici fondamentali implicati nella psicopatologia, basato su molteplici unità di analisi o livelli di indagine: geni, molecole, cellule, aspetti neurobiologici come i network cerebrali, misure fisiologiche, comportamento osservabile ed esperienza autoriferita (Vilar et al., 2019). L'approccio sarebbe quello di concentrarsi sui fattori transdiagnostici che possono contribuire allo sviluppo e al mantenimento di varie forme di psicopatologia, prendendo in considerazione i recenti progressi della genetica e delle neuroimmagini (Insel et al., 2010; Cuthbert, 2014).

Nella prospettiva RDoC, i costrutti alla base della psicopatologia vengono raggruppati in cinque domini generali:

1. sistemi di valenza negativa,
2. sistemi di valenza positiva,
3. sistemi cognitivi,
4. sistemi per i processi sociali,
5. sistemi di eccitazione e regolazione.

Questi costrutti possono essere valutati attraverso i sette diversi livelli d'indagine precedentemente citati, che vanno inseriti nel contesto di specifiche influenze ambientali e circostanziali (Woody & Gibb, 2015).

Le caratteristiche depressive principali, l'anedonia e l'umore depresso, riflettono disfunzioni in due dei domini RDoC: la prima, nei sistemi di valenza positiva (PV), e la seconda, in quelli di valenza negativa (NV) (Nusslock et al, 2015; Woody & Gibb, 2015).

Il dominio dei sistemi a valenza negativa, responsabile delle risposte emotive a situazioni spiacevoli, raggruppa i processi relativi a costrutti come la minaccia e la perdita, mentre il dominio dei sistemi a valenza positiva include i processi relativi a costrutti come la motivazione all'approccio e la risposta alla ricompensa (Insel et al., 2010).

Un costrutto centrale del sistema di valenza positiva è la motivazione all'approccio, che regola la direzione e il mantenimento del comportamento di avvicinamento verso uno stimolo; due componenti di questo costrutto sono la ricerca della ricompensa e la sensibilità alla ricompensa. Da recenti ricerche è emerso che soggetti con disturbi depressivi presentano deficit nell'elaborazione della ricompensa, sia a livello comportamentale (Pizzagalli et al., 2008) che neurale (Proudfit, 2015; Foti & Hajcak, 2009). A livello comportamentale, dove la sensibilità alla ricompensa era valutata in base alla propensione dei partecipanti a modulare il comportamento in funzione della ricompensa, individui con depressione maggiore hanno mostrato meno reattività, espressa nell'incapacità di modulare il comportamento tenendo conto del rinforzo positivo precedente, agli stimoli di ricompensa rispetto ai soggetti non depressi. A livello neurale invece, è stata riportata l'evidenza di una minore intensità nella risposta a fronte di stimoli di guadagno, indicata dal potenziale cerebrale evento-relato di positività alla ricompensa (Reward positivity, RewP). Tali anomalie nella risposta alla ricompensa sono state associate ad alterazioni nella capacità di provare piacere (Pizzagalli et al., 2008).

L'ipotesi precedentemente riportata della diminuzione dell'attenzione per i contenuti piacevoli si allinea con la matrice del sistema di valenza positiva: una ridotta attivazione della motivazione all'approccio nei sistemi a valenza positiva è emersa come una caratteristica distintiva che contribuisce al generarsi e al mantenimento dei sintomi depressivi (Nusslock et al., 2015).

Sulla base della suddetta prospettiva RDoC, nei capitoli successivi ci si focalizzerà sugli aspetti affettivi e neurofisiologici che caratterizzano l'elaborazione emozionale in individui che presentano sintomatologia depressiva.

CORRELATI NEUROFISIOLOGICI DELL'ELABORAZIONE EMOZIONALE NELLA SINTOMATOLOGIA DEPRESSIVA

Nell'ottica adottata dalla prospettiva Research Domain Criteria, che guarda al di là delle categorie diagnostiche basate sui sintomi e si sofferma sulla complessità e l'eterogeneità delle manifestazioni psicofisiologiche individuali, acquista rilevanza il termine biomarcatore, definito dal National Institutes of Mental Health come una caratteristica oggettivamente misurata e valutata come indicatore di processi biologici normali, patologici o di risposte farmacologiche ad un intervento terapeutico (Biomarkers Definitions Working Group, 2001).

La ricerca sui marcatori biologici dei disturbi psicopatologici si rivela utile a diversi livelli del processo di diagnosi e trattamento, conferendo loro un valore plurimo. Nel contesto del loro potenziale valore predittivo, l'obiettivo è identificare pattern che possano predire la comparsa di un disturbo non ancora evidente a livello clinico, oppure, prevedere l'efficacia di trattamenti già dalle prime fasi della cura del paziente. Possono inoltre assumere valore clinico-diagnostico nel migliorare l'accuratezza della diagnosi, sulla base di un quadro psicofisiologico individualizzato, consentendo, conseguentemente, di mettere a punto trattamenti personalizzati o su misura.

I progressi nel campo dell'analisi del segnale elettroencefalografico (EEG) ne fanno un potente strumento per studi non invasivi in grado di fornire biomarcatori utili a comprendere meglio la natura di diversi disturbi neurologici e psicopatologici, compresa la depressione.

2.1 Dall'elettroencefalogramma ai potenziali evento-relati

2.1.1 L'elettroencefalogramma

L'elettroencefalogramma (EEG) rileva l'attività elettrica prodotta dallo strato superficiale della corteccia cerebrale, composta principalmente di cellule piramidali. Tale attività elettrica consiste di variazioni di potenziali elettrici nel tempo (specificamente, la somma dei potenziali post-sinaptici a livello delle cellule piramidali) registrati tramite elettrodi sensibili alle differenze di voltaggio posti sullo scalpo.

Il posizionamento degli elettrodi segue l'impostazione convenzionale *del Sistema Internazionale Standard 10-20*, sviluppato dalla Federazione internazionale delle Società di Elettroencefalografia e Neurofisiologia Clinica, che utilizza specifici punti di riferimento anatomici: il *nasion*, ovvero l'avvallamento tra naso e fronte a livello degli occhi, l'*inion*, la protuberanza ossea alla base del cranio, e le due *depressioni auricolari*, dislocate lateralmente alle guance. Gli elettrodi sono poi posizionati secondo linee ideali fondamentali (linea sagittale antero-posteriore, mediale e laterale, linea coronale frontale, centrale e parietale) e la distanza tra un elettrodo e l'altro è sempre il 10% o il 20% della lunghezza della linea tra i due punti di riferimento. La posizione di ciascun elettrodo viene identificata utilizzando una lettera e un numero: la lettera si riferisce alla regione della corteccia sottostante (*F* per frontale, *T* per temporale, *O* per occipitale, *P* per parietale, *C* per indicare un'area centrale), i numeri indicano la lateralizzazione (pari sull'emisfero destro, dispari sul sinistro) e la lettera *z* (in minuscolo) individua la posizione della linea mediana (Malmivuo & Plonsey, 1995; figura 2.1).

L'EEG ha il vantaggio di essere uno strumento con un'ottima risoluzione temporale, dell'ordine dei millisecondi, e di non essere invasivo. Di contro, però, la risoluzione

spaziale non è elevata; perciò, è complicato stabilire la sorgente delle correnti elettriche rilevate sullo scalpo. Oggi, grazie ad algoritmi e modelli statistici avanzati, nonché alla possibilità di integrare tecniche di neuroimaging con elevate risoluzioni spaziali, come la Risonanza Magnetica Funzionale, è possibile fare inferenze più precise sulla localizzazione dell'attività elettrica (Pennisi & Sarlo, 1998).

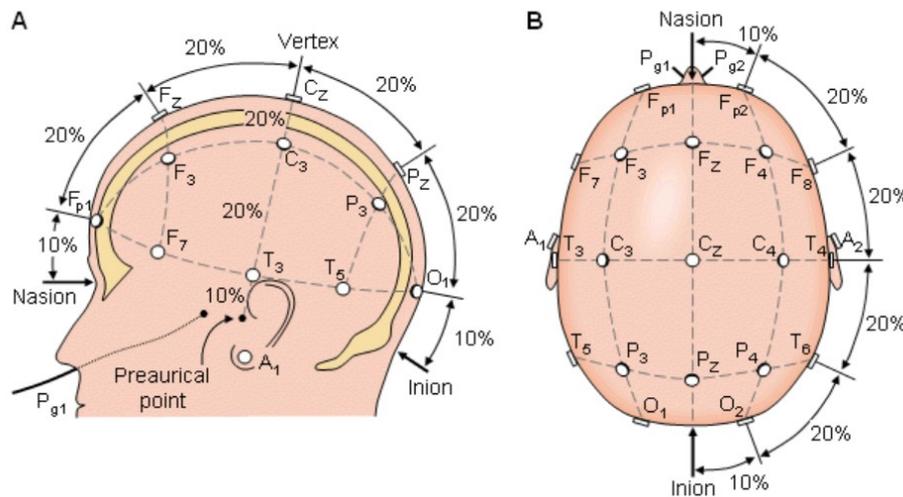


Figura 2.3 Il sistema internazionale 10-20 visto da (A) sinistra e (B) sopra la testa (Malmivuo & Plonsey, 1995).

2.1.1.1 Basi neurofisiologiche del segnale EEG

Hans Berger identificò l'origine delle onde elettriche registrate sulla superficie dello scalpo, il cui substrato fisiologico è da ricercare nell'encefalo, a partire dai neuroni, sue unità funzionali.

In particolare, il segnale che viene rilevato proviene dai neuroni della corteccia cerebrale, la struttura nervosa più vicina agli elettrodi posti sullo scalpo. La corteccia cerebrale è organizzata in colonne verticali a sei strati nelle quali sono presenti principalmente neuroni *piramidali*, cellule eccitatorie relativamente grandi che proiettano impulsi in altre

zone del Sistema Nervoso Centrale, i cui dendriti si trovano negli strati più superficiali della corteccia. L'EEG quindi origina dall'attività dei neuroni corticali piramidali (Pennisi & Sarlo, 1998). I potenziali registrati in superficie, sarebbero la somma dei potenziali post-sinaptici di questi neuroni, le cui scariche, rispondendo a impulsi simili, con modificazioni di potenziale che si propagano nella stessa direzione, tendono a sincronizzarsi. In virtù della struttura dipolare tra strati superiori e inferiori della corteccia, si possono registrare in superficie potenziali elettrici positivi e negativi, in base alla natura del potenziale elettrico post-sinaptico, rispettivamente di tipo inibitorio ed eccitatorio (Pizzagalli, 2007).

2.1.1.2 Attività ritmica elettroencefalografica

L'attività ritmica del cervello è caratterizzata da frequenze tipiche che sono costituite da onde elettroencefalografiche. Le fluttuazioni di queste onde si configurano in pattern riconoscibili, dette bande elettroencefalografiche, contrassegnate da lettere dell'alfabeto greco. Queste possono essere messe in relazione a vari processi fisiologici, come le varie fasi del sonno e della veglia o gli attacchi epilettici (Pizzagalli, 2007). Il segnale elettroencefalografico potenzialmente si estende da circa 1 Hz a 40 Hz, ma tipicamente la maggior parte del contenuto informativo si estende fino a 30 Hz. In particolare, possono essere distinti cinque tipi di segnali, denominati *onde delta* (δ), *onde teta* (θ), *onde alfa* (α), *onde beta* (β) e *onde gamma* (γ), corrispondenti a diversi intervalli di frequenza con una determinata ampiezza (figura 2.2).

- Le *onde delta*, hanno frequenze comprese tra 0.5 e 4 Hz e si misurano nei bambini o negli adulti durante le fasi del sonno profondo a onde lente, durante il quale si ha la massima attività del sistema immunitario e dei processi rigenerativi e di

rinnovamento cellulare (Başar-Eroğlu et al., 1992), e di massimo rilassamento muscolare. La loro presenza nell'adulto in stato di veglia rappresenta un sintomo patologico (Pizzagalli, 2007).

- Le *onde theta* sono onde lente con frequenza compresa tra i 4 e gli 8 Hz. Si rilevano principalmente sulle regioni temporo-parietali e presumibilmente originano dal talamo. Nei soggetti adulti in fase di veglia questa attività è generalmente assente ma appare in stato di sonnolenza o all'inizio del sonno ad onde lente, mentre si trova abitualmente nei bambini per poi decrescere con l'età. Sono state associate anche ad altri processi psicologici legati all'inconscio, come la meditazione profonda o l'immaginazione (Pennisi & Sarlo, 1998).
- Le *onde alfa* sono caratterizzate da un ritmo a bassa frequenza, compresa tra gli 8 e i 13 Hz, e una media ampiezza. È possibile rilevare questo segnale su tutto lo scalpo ma la sua ampiezza è massima nelle zone parietali e occipitali, è presente in stato di veglia rilassata ad occhi chiusi ed è associato allo stato di rilassamento ed al pensiero creativo. Infatti, generalmente stimoli sensoriali o attività cognitivo-emozionali ne determinano la scomparsa (Pizzagalli, 2007).
- Le *onde beta* indicano un ritmo ad alta frequenza, compresa tra i 13 e i 30 Hz, e sono caratterizzate da bassa ampiezza, che è massima nelle zone precentrali e frontali. È un ritmo caratteristico della veglia attiva e dello stato di allerta, rilevabile durante intensa attività mentale. Quando un soggetto rilassato entra in allerta, ad esempio durante un compito cognitivo, si verifica la cosiddetta desincronizzazione dell'EEG, con riduzione dell'attività alfa e aumento del ritmo beta. Anche durante la fase REM del sonno vi è un'intensa attività beta (Pizzagalli, 2007).

- Le *onde gamma* hanno un ritmo molto veloce tra i 30 e i 50 Hz e sono localizzate in aree frontali. La loro presenza è rara e si verifica quando un individuo è concentrato in compiti cognitivi elevati, che richiedono l'integrazione di diverse informazioni. Spesso vengono studiate per confermare la presenza di patologie cerebrali (Matsumoto et al., 2013).

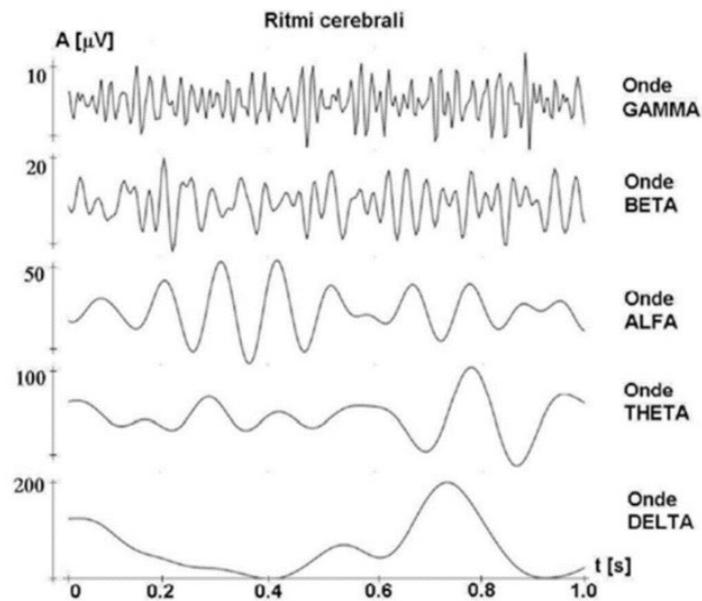


Figura 2.4 Ritmi cerebrali nei tracciati EEG (Tottolo, 2010).

2.1.2 I potenziali evento-relati

I Potenziali Evento-Relati (Event Related Potentials, ERPs) sono modificazioni dell'attività elettrica che si registrano in risposta ad un evento, sia interno che esterno. Quando uno stimolo raggiunge il cervello, attiva con un ordine e una temporizzazione ben precisa degli specifici siti corticali, ciò porta ad una sequenza definita di deflessioni, che possono essere positive o negative, che emergono all'interno del tracciato EEG spontaneo. Sono proprio queste sequenze di deflessioni ad essere chiamate componenti

ERP e rappresentano la somma dei potenziali postsinaptici, sia eccitatori che inibitori, di popolazioni di neuroni sufficientemente attivati in maniera sincrona da essere rilevati dall'EEG (Fabiani et al., 2007).

Nonostante sia possibile individuare la fonte di un certo numero di componenti ERPs, la risoluzione spaziale di questi potenziali non è elevata: una data deflessione può essere causata da differenti sorgenti e, poiché l'attività elettrica è registrata in superficie, la fonte è inferita e non determinata in modo certo (Pennisi & Sarlo, 1998).

I potenziali evento-relati si rivelano una misura particolarmente utile soprattutto per identificare l'andamento temporale dei processi cognitivi ed emotivi, rappresentando il substrato neurofisiologico dell'elaborazione delle informazioni in entrata e in uscita. La forma e la latenza dell'ERP possono rivelare alterazioni in tali processi.

I potenziali evento-relati vengono estratti dalla registrazione EEG grazie alla stretta relazione temporale esistente tra l'evento psicologico e la deflessione registrata. A questo scopo si impiegano delle procedure specifiche, tra cui la principale è l'*Averaging*, una tecnica di sommazione e media di un certo numero di campioni del segnale EEG relati ad un determinato evento (Fabiani et al., 2007). Nello specifico, i tracciati EEG vengono sottoposti a procedure di elaborazione, come la scomposizione in *epoche* discrete e sincronizzate con l'evento-stimolo. I campioni del segnale vengono poi mediati (averaging) in modo da ottenere la risposta media del cervello allo stimolo tramite la sommazione di numerose epoche sincronizzate con lo stimolo stesso. Pertanto, la risposta media corrisponde alla risposta evocata, le cui componenti sono riconducibili ai vari stadi di processamento dell'informazione sensoriale o evento-correlata nel cervello. Una volta isolata la risposta evocata, si procede con l'analisi delle sue componenti.

2.1.2.1 Componenti degli ERPs

Il termine *componenti* viene usato per indicare sia le deflessioni registrate sullo scalpo, che le sorgenti neurali profonde del segnale (Pennisi & Sarlo, 1998).

Le componenti ERPs possono essere di due tipi: esogene ed endogene. Quelle esogene producono un'attivazione già nei primi 100 ms dopo la presentazione dello stimolo e variano in base alle sue caratteristiche fisiche. Quelle endogene, invece, producono picchi con latenza maggiore e riflettono processi cognitivi più complessi, di tipo top down (Fabiani et al., 2007).

Inoltre, gli ERPs possono essere classificati in base a due parametri: *polarità* e *latenza* (Fabiani et al., 2007).

- La polarità è la collocazione, rispetto al campo elettrico, delle deflessioni positive (P) o negative (N). Solitamente la polarità positiva viene rappresentata nella parte inferiore dei tracciati e quella negativa nella parte superiore.
- La latenza è l'intervallo temporale in millisecondi dalla presentazione dello stimolo alla comparsa della deflessione. Essa rientra nell'ambito temporale dei fenomeni legati all'attenzione e alla percezione, in quanto i potenziali evento-relati dipendono dal contenuto informativo dello stimolo e compaiono solo quando il soggetto vi presta attenzione.

Sulla base di questi due parametri, i potenziali evento-relati sono in genere definiti con delle sigle in cui viene indicata la polarità (P o N) seguita da un numero che ne indica la latenza. Di seguito si riportano alcune delle principali componenti ERPs (tabella 2.1), con una maggiore attenzione per quelle che sottostanno ai processi di elaborazione delle informazioni emotive e che verranno menzionate nei paragrafi successivi.

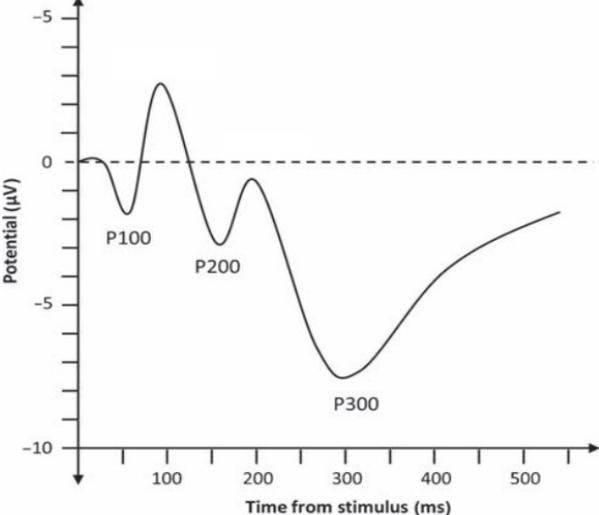
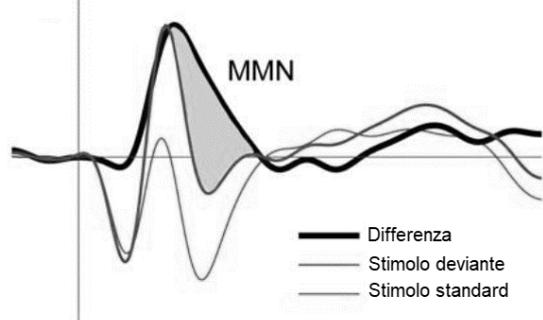
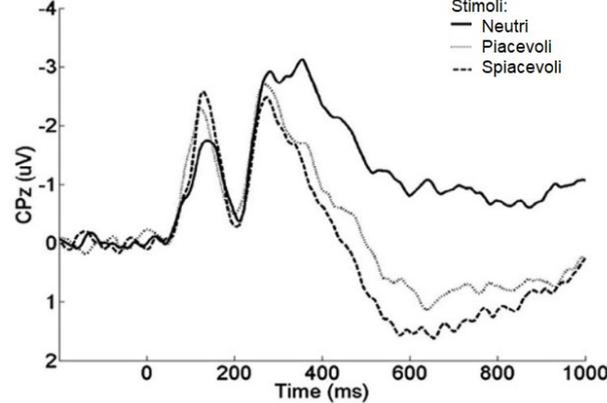
- P100: è la prima componente positiva, localizzata principalmente nella corteccia visiva primaria, legata all'elaborazione delle informazioni percettive a fronte di uno stimolo sensoriale visivo ed è sensibile agli effetti dell'attenzione (Mangun et al, 1993).
- P200: è una deflessione positiva che raggiunge la sua ampiezza massima sulle regioni frontali. È evocata principalmente da stimoli uditivi e sembra essere correlata a processi di identificazione dello stimolo e all'attenzione selettiva (Crowley & Colrain, 2004);
- **P300**: è una delle componenti più studiate, con un picco positivo e una latenza di circa 300 ms dallo stimolo. Si manifesta, per definizione, in seguito a stimoli rari, *target*, ed è espressione dei processi cerebrali implicati nella valutazione dello stimolo, tra cui l'attenzione selettiva e il mantenimento della memoria di lavoro. È visibile principalmente sulle aree mediane centro-parieto-occipitali. La latenza del P300 esprime il tempo impiegato dal soggetto per completare il pieno riconoscimento dello stimolo nuovo, mentre l'ampiezza è funzione inversa della probabilità di comparsa dello stimolo significativo e della quantità di informazione da esso trasmessa al soggetto (Fabiani et al., 2007). Gli stimoli a contenuto emotivo, in funzione del loro intrinseco valore motivazionale, aumentano l'ampiezza del P300, rispetto a stimoli neutri, indipendentemente dalle caratteristiche di piacevolezza o spiacevolezza (Laurian et al., 1991).
- Mismatch Negativity (MMN): è una sottocomponente negativa con latenza tra i 150-250 ms elicitata quando ci sono stimoli discordanti all'interno di una sequenza di stimoli omogenei. Essa esprime quindi il rilevamento di un

cambiamento e la sua ampiezza è direttamente proporzionale al grado di differenza tra lo stimolo standard e quello deviante (Fabiani et al., 2007).

- **Late Positive Potential (LPP):** il Potenziale Positivo Tardivo è una componente a lento sviluppo che si estende, spesso a partire dalla P300, per tutta la durata dello stimolo emotigeno (Hajcak & Olvet, 2008). È un indice elettrofisiologico affidabile della percezione emotiva nell'uomo (Cacioppo et al., 1994). Dal punto di vista funzionale, si ritiene che il LPP rifletta un'attenzione maggiore per gli stimoli ritenuti salienti dal punto di vista motivazionale, rispetto a quelli neutri (Bradley, 2009). Nonostante numerose ricerche, le strutture cerebrali che contribuiscono alla generazione e alla modulazione del LPP non sono ben comprese. Registrando simultaneamente EEG e fMRI è emerso che, rispetto alle immagini neutre, le immagini piacevoli e sgradevoli suscitavano un aumento del LPP e dell'attività BOLD sia nelle cortece visive sia nelle strutture di elaborazione delle emozioni, come l'amigdala e la corteccia prefrontale. Inoltre, nelle tre categorie di immagini, l'ampiezza era significativamente correlata con l'attività BOLD nelle cortece visive, temporali, nell'amigdala, nella corteccia orbitofrontale e nell'insula. Infine, all'interno di ciascuna categoria di immagini, il LPP e il segnale BOLD hanno rivelato differenze specifiche per categoria. Per le immagini piacevoli, l'ampiezza del LPP è stata accoppiata con l'aumento del segnale BOLD nella giunzione occipito-temporale, nella corteccia prefrontale mediale, nell'amigdala e nel precuneo, mentre per le immagini sgradevoli è stata osservata una significativa attivazione nella corteccia prefrontale ventrolaterale, nell'insula e nella corteccia cingolata posteriore. Questi risultati suggeriscono che il LPP è generata e modulata da un'ampia rete cerebrale composta da strutture

corticali e sottocorticali associate all'elaborazione visiva ed emotiva e che, in base alla valenza, ciascuna di queste strutture contribuisce alla sua modulazione (Liu et al., 2012).

- **Reward Positivity (RewP):** la positività alla ricompensa ha un ruolo rilevante nello studio dell'elaborazione della ricompensa, che, nell'ambito degli studi sulla depressione, caratterizza la sintomatologia anedonica. Il RewP è costituito da una maggior positività per gli stimoli di ricompensa rispetto agli stimoli di perdita, evidente tra 250 e 350 ms nei siti fronto-centrali (Proudfit, 2015). A sostegno della sua validità di costrutto, questa componente è stata associata a misure comportamentali e self-report della reattività alla ricompensa e all'attivazione neurale nelle regioni legate alla ricompensa (Carlson et al., 2011).
- **Contingent Negative Variation (CNV):** la variazione contingente negativa si riferisce a una forma d'onda costante, lenta e negativa, spesso osservata nelle aree centrali e frontali ed è considerata una componente della risposta che riflette l'aspettativa e la preparazione motoria, nonché l'attenzione (Rohrbaugh & Gaillard, 1983). La CNV può essere ulteriormente suddivisa in un'onda precoce di orientamento (onda O) e in un'onda tardiva di aspettativa (onda E), dove l'onda O è associata all'eccitazione e all'orientamento in risposta ad uno stimolo e l'onda E è legata alla preparazione motoria (Bareš et al, 2007; Loveless & Sanford, 1974).

P100	Prima componente positiva legata all'elaborazione delle informazioni percettive a fronte di uno stimolo visivo	 <p>(Olbrich & Arns, 2013)</p>
P200	Componente positiva evocata principalmente da stimoli uditivi, correlata a processi di identificazione dello stimolo	
P300	Componente positiva sensibile alla salienza dello stimolo, si manifesta in relazione a stimoli nuovi e rari (<i>target</i>)	
MMN	Onda negativa elicitata dalla comparsa di stimoli discordanti all'interno di una sequenza di stimoli omogenei	 <p>(fonte: Brattico, 2006)</p>
LPP	Componente positiva tardiva capace di discriminare contenuti neutri da contenuti emozionali	 <p>(adattata da Hajcak & Foti, 2020)</p>

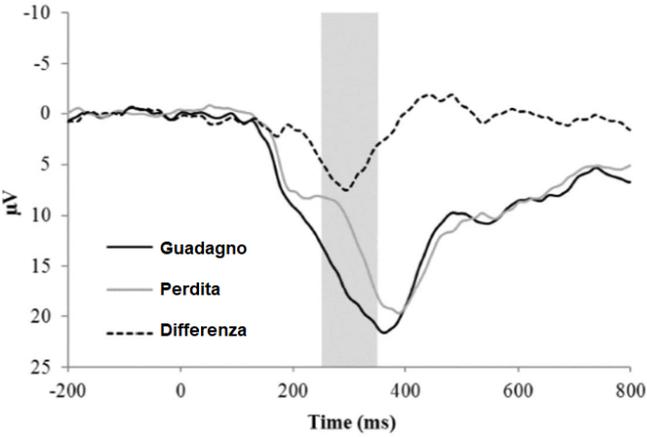
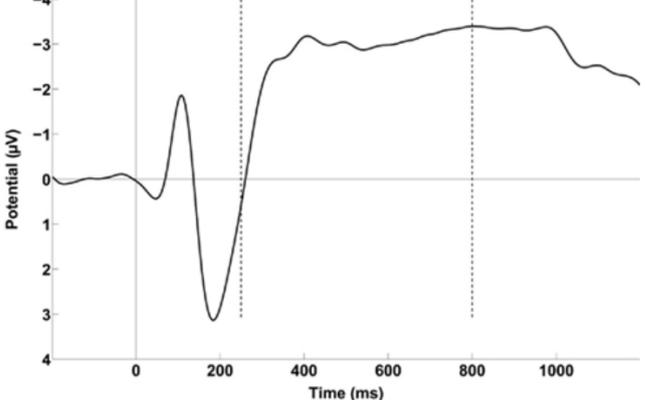
<p>RewP</p>	<p>Componente positiva che indica la sensibilità a stimoli di ricompensa</p>	 <p>(adattata da Mulligan & Hajcak, 2018)</p>
<p>CNV</p>	<p>Componente negativa lenta che riflette l'aspettativa e la preparazione motoria</p>	 <p>(adattata da Ng et al., 2011)</p>

Tabella 2.1 Descrizione e illustrazione schematica di alcune delle principali componenti ERP.

2.2 Correlati neurofisiologici della depressione

2.2.1 Evidenze EEG

I disturbi depressivi sono associati ad alterazioni neurofisiologiche e neurocognitive che possono essere inferite tramite la rilevazione di indici psicofisiologici a livello del Sistema Nervoso Centrale, i quali sono in grado di offrire un canale privilegiato nell'osservazione dei processi neurali.

Nel contesto dello studio dei biomarcatori portato avanti dalla prospettiva RDoC, la ricerca sugli indici neurofisiologici della depressione può facilitare l'identificazione di coloro che sono a rischio di sviluppare la patologia e può fornire una metrica per valutare le misure preventive, nonché portare allo sviluppo di metodi di diagnosi e trattamenti personalizzati e più efficaci, basati anche su indici oggettivi piuttosto che esclusivamente sull'esperienza soggettiva dell'individuo.

Ad oggi si sono accumulate diverse evidenze in merito alla struttura dei pattern oscillatori dell'EEG nei disturbi depressivi. Dati di ricerca convergenti suggeriscono che molte caratteristiche EEG sono alterate negli individui con depressione.

Negli ultimi anni, diversi studi hanno documentato la presenza di un'alterazione nell'attività cerebrale dei soggetti con disturbo depressivo riguardante l'attività relativa della banda alfa tra gli emisferi cerebrali, in particolare nelle zone frontali: l'*asimmetria alfa frontale* (Frontal Alpha Asymmetry, FAA). La FAA è una misura della differenza di potenza della banda alfa tra le regioni frontali destra e sinistra, che produce dunque un'asimmetria, indicando la presenza di una maggiore attività in questa banda all'interno di un emisfero rispetto all'altro. Nello specifico, l'attività alfa sembra riflettere una minore attivazione corticale, quindi, l'attività alfa rilevata nelle aree frontali è inversamente associata al livello di attivazione corticale. L'asimmetria frontale viene quindi calcolata rilevando i livelli di attività frontale nelle aree destra e sinistra per poi sottrarle (nello specifico $\alpha_{destra} - \alpha_{sinistra}$). Pertanto, un valore ridotto di asimmetria alfa frontale riflette una minore attività corticale frontale sinistra rispetto a destra, suggerendo un'ipoattivazione sinistra (Mumtaz et al., 2015).

La FAA è stata associata alla disposizione individuale a mettere in atto comportamenti di approccio o allontanamento. Nello specifico, si ritiene che l'attività dei sistemi motivazionali di approccio e ritiro sia supportata da emisferi cerebrali frontali differenti: il sistema di approccio è legato all'attività delle aree prefrontali dell'emisfero sinistro e il sistema di allontanamento a quelle dell'emisfero destro (Coan & Allen, 2004; Harmon-Jones & Allen, 1997). In particolare, quindi, l'asimmetria nell'attivazione delle aree frontali destre e sinistre sembra essere un indice del bilanciamento dell'attività dei due sistemi motivazionali (Coan & Allen, 2004; Davidson, 1992; Harmon-Jones et al., 2010).

Un ampio corpus di ricerca suggerisce che la FAA possa essere un biomarcatore neurofisiologico della depressione: alcuni studi hanno rilevato una alterata FAA in pazienti con depressione clinica (ad esempio, Thibodeau et al. 2006; Debener et al., 2000; Pizzagalli et al., 2002; Allen et al. 2004; Allen & Cohen 2010), mentre altri hanno suggerito che una alterata FAA possa essere un indicatore precoce della vulnerabilità e della predisposizione a sviluppare sintomi depressivi (ad esempio, Tomarken & Davidson, 1994; Bruder et al. 2005; Allen & Reznik, 2015).

È stato, infatti, più volte dimostrato che pazienti depressi presentano un'attività EEG alfa a riposo maggiore nelle regioni frontali dell'emisfero sinistro rispetto al destro, e quindi una minore attività cerebrale frontale sinistra (ad esempio, Henriques & Davidson, 1990; 1991; Coan & Allen, 2004; Herrington et al., 2010; Stewart et al., 2011). Questo pattern è stato associato non solo a sintomi depressivi attuali ma anche ad uno stato depressivo passato (Thibodeau et al., 2006; Gotlib et al., 1998). Infatti, analizzando e confrontando misurazioni EEG è emersa una minore attivazione anteriore sinistra in individui che presentano una remissione del disturbo rispetto ai soggetti di controllo mai depressi (Henriques & Davidson, 1990).

Il legame tra asimmetria alfa frontale e depressione è stato inoltre supportato in passato da studi su pazienti con lesioni cerebrali. Infatti, individui con lesioni alla corteccia prefrontale sinistra hanno presentato maggiore probabilità di mostrare sintomi depressivi rilevati tramite questionari self-report come il Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI) rispetto a individui con lesioni alla corteccia prefrontale destra (Sutton & Davidson, 1997; Black, 1975; Gasparri et al., 1978). Indagini sui disturbi dell'umore nei soggetti epilettici hanno rilevato che le lesioni epilettogene del lato sinistro erano associate a livelli significativamente più elevati di depressione e ansia rispetto alle lesioni del lato destro (Perini & Mendius, 1984). Inoltre, Robinson e colleghi hanno studiato la depressione post-ictus cercando di chiarire la relazione tra sede della lesione e l'emergere dei sintomi depressivi. Tramite la tomografia assiale computerizzata hanno scoperto che la gravità della depressione post-ictus era correlata positivamente con la vicinanza della lesione alle regioni frontali sinistre e negativamente con la vicinanza a quelle destre (Robinson et al., 1984; Robinson & Price, 1982). Hama e colleghi, invece, hanno indagato il legame tra la localizzazione della lesione e due aspetti differenti della depressione post-ictus, la dimensione affettiva e la dimensione apatica. La prima è risultata associata a danni al lobo frontale sinistro, a differenza dell'apatia, correlata a lesioni bilaterali ai gangli della base (Hama et al., 2007).

È importante notare che non tutti gli studi condotti su pazienti con lesioni cerebrali unilaterali mostrano un aumento della sintomatologia depressiva in concomitanza di lesioni anteriori sinistre (Yu et al., 2004; Santos et al., 2009) e, il fatto che alcuni pazienti mostrino una chiara evidenza di lesione anteriore sinistra in assenza di sintomatologia depressiva, indica che la diminuzione dell'attivazione di questa regione cerebrale non è sufficiente per la comparsa di tali sintomi (Henriques & Davidson, 1991). Piuttosto,

L'ipoattivazione frontale sinistra, indotta o meno da una lesione, sembra rappresentare una diatesi che aumenta la vulnerabilità alla depressione. Solo quando si verifica il necessario stress ambientale richiesto, è possibile che si esprima tale predisposizione.

Secondo quanto affermato precedentemente, un'attività frontale sinistra relativamente maggiore, registrata in stato di riposo, è associata a tendenze di tratto verso un sistema di approccio generale o un sistema motivazionale di attivazione comportamentale, mentre un'attività frontale destra relativamente maggiore è associata a tendenze di tratto verso un sistema di evitamento generale o di ritiro (Coan & Allen, 2003). Poiché il ritmo alfa è correlato ad un basso livello di attivazione cerebrale, un suo aumento nell'emisfero sinistro potrebbe essere collegato ad una maggiore vulnerabilità a comportamenti associati a deficit di motivazione o dei meccanismi di approccio e a stati emotivi negativi in risposta a stress ambientale (Coan & Allen, 2004; Davidson, 1992).

Tale modello oscillatorio dell'EEG a riposo riscontrato nella depressione, sembra infatti caratterizzare anche individui con sintomi di depressione subclinica che presentano punteggi elevati al Beck Depression Inventory (BDI) (Jacobs & Snyder, 1996), adolescenti con tendenze suicide (Graae et al., 1996), bambini e adulti con bassi punteggi di socievolezza, individui timidi (Schmidt, 1999) e individui con livelli più elevati di cortisolo (Kalin et al., 1998). Lo stesso pattern è stato riscontrato anche nei neonati di madri depresse (Dawson et al., 1999; Field et al., 1995; Lusby et al., 2013), configurandosi quindi come un elemento disposizionale e una variabile di differenza individuale in grado di predire aspetti importanti della risposta ad eventi stressanti.

Questi risultati suggeriscono che la FAA non è specifica per la depressione, risultando non adatta a fini diagnostici (van der Vinne et al. 2017). Piuttosto può essere considerata

un marcatore prognostico, in grado di predire sintomi specifici, rappresentando l'espressione di una vulnerabilità agli affetti negativi.

Tuttavia, nonostante la quantità di studi che indicano l'asimmetria frontale come un promettente biomarcatore del rischio di depressione, in letteratura ci sono molti risultati contrastanti. Infatti, alcune metanalisi (Debener et al., 2000; Kolodziej et al., 2021; Kaiser et al., 2018; van der Vinne et al., 2017) hanno messo in luce come il legame tra FFA e sintomatologia depressiva non sia sempre solido e replicabile, e come spesso tali studi siano caratterizzati da problematiche e differenze metodologiche.

Un aspetto importante da tenere in considerazione è che numerose variabili sociodemografiche, tra cui genere, età, scolarità, e soprattutto condizioni di comorbidità con altri disturbi, correlano in maniera significativa con la depressione (Kaiser et al., 2018) e, di conseguenza, bisognerebbe tenere conto anche di tali differenze nella popolazione. Ad esempio, uno studio di Nusslock e colleghi (2018) ha evidenziato come la presenza di un disturbo d'ansia in individui con depressione possa mascherare la relazione tra FFA e depressione, con una maggior probabilità di osservare una relazione più debole, o nulla, tra le due.

La linea di ricerca della FAA come marker predittore della depressione può infine essere rafforzata affiancando alle misurazioni in stato di riposo l'uso di compiti emotivi, sostituendo quindi uno studio basato su un modello di tratto con uno che si basa su un modello di capacità (Coan et al., 2006). Di questo aspetto legato all'elaborazione emotiva se ne discuterà più avanti.

Oltre alla FAA alcuni studi su pazienti depressi hanno riscontrato una maggiore attività nella banda theta dell'EEG (Damborska et al., 2020; Grin-Yatsenko et al., 2009; Grin-

Yatsenko et al., 2010). L'anormale pattern oscillatorio della banda theta è stato associato ad alterazioni nelle strutture limbiche sottocorticali (Damborska et al., 2020). Più nello specifico, essendo l'attività EEG indicativa del funzionamento corticale superficiale, un'alterazione theta potrebbe riflettere l'alterato funzionamento di strutture corticali che dipendono direttamente dall'attività di strutture sottocorticali profonde. Ad esempio, la corteccia cingolata anteriore è coinvolta nel monitoraggio di conflitti e nella valutazione del significato emotivo degli stimoli, funzioni che evocano attività theta (Asada et al., 1999). Un'alterazione della banda theta potrebbe quindi riflettere un'alterata connettività funzionale nelle vie frontali-cingolate che mediano la regolazione emotiva nella depressione (Pizzagalli et al, 2011). A sostegno del theta frontale come indicatore di depressione, una sua maggiore attività, all'interno della corteccia cingolata anteriore, è stata associata ad una risposta favorevole al trattamento nella depressione (Pizzagalli et al., 2011). Al contrario, un eccesso di banda theta diffusa sullo scalpo è stato associato alla mancata risposta ai trattamenti antidepressivi (Knott et al., 1996; Olbrich et al., 2015).

Sembra che anche le oscillazioni beta abbiano un certo potere discriminante tra gli individui con Disturbo Depressivo Maggiore e i controlli sani (Lee et al, 2018). Un diffuso aumento del ritmo beta potrebbe essere collegato al pensiero ruminante e ai sintomi ansiosi, correlati all'esordio dei disturbi dell'umore (Grin-Yatsenko et al., 2010). Inoltre, in alcuni studi è stato evidenziato come si correlino positivamente con la depressione recidivante (Matousek, 1991) e il numero di episodi depressivi (Nyström et al., 1986).

Riguardo la banda gamma invece, una revisione di Fitzgerald e colleghi (2018) ha riportato la presenza di differenze nei ritmi gamma di individui con depressione rispetto ai controlli e ha concluso che questa banda potrebbe essere correlata agli sbalzi d'umore

(Pizzagalli et al., 2006; Akar et al., 2015). Alcuni studi su modelli animali con comportamento simile alla sintomatologia depressiva mostrano anomalie dei ritmi gamma, con cambiamenti che sembrano associati ad un equilibrio alterato tra sistema eccitatorio e inibitorio, riscontrato anche nella depressione maggiore (Fee et al., 2017; Khalid et al., 2016). Si ipotizza che l'assenza di alterazioni nell'umore, e, in particolare, l'equilibrio tra i circuiti di eccitazione e inibizione, possa essere associata ad una determinata quantità di oscillazioni gamma (Fee et al., 2017; Nugent et al., 2018), adeguatamente bilanciata in determinate regioni cerebrali, consentendo un'efficace comunicazione interregionale tra le varie reti neuronali.

2.2.2 Evidenze ERP

Gli studi sui potenziali evento correlati (ERP) si basano sull'analisi dei dati neuronali acquisiti tramite EEG durante lo svolgimento di un'attività sperimentale, per osservare i processi cognitivi all'interno del cervello.

Rispetto all'EEG e all'analisi della potenza spettrale, i potenziali evento relati si prestano meglio all'indagine delle variazioni fasiche della risposta indotta dalla percezione, dal riconoscimento o dalla memorizzazione dell'evento, in quanto la loro precisa risoluzione temporale permette di ottenere informazioni uniche sulla fase specifica di elaborazione dell'informazione.

In questo contesto, si è assistito ad un aumento di studi basati sull'analisi ERPs per esplorare i correlati neurali associati alle alterazioni cognitive tipiche degli stati psicopatologici o per valutare l'efficacia degli interventi terapeutici. I principali ERPs utilizzati per studiare questi aspetti nella depressione sono il **P300**, che riflette l'elaborazione di uno stimolo nuovo o raro, il **CNV**, che rispecchia l'aspettativa e la preparazione motoria, il **RewP**, per l'elaborazione della ricompensa, e il **LPP**, che indica

l'elaborazione di stimoli di natura prettamente emozionale, di questi ultimi due si discuterà nel capitolo successivo.

Un comune paradigma usato per studiare gli ERPs, in particolare il P300, in pazienti con disturbi dell'umore è quello dell'*oddball* (Zhou et al., 2019; figura 2.3). La registrazione EEG viene effettuata mentre vengono presentati al soggetto una serie di stimoli standard visivi (su schermo), o uditivi (in cuffie), alternati a uno stimolo *target*, differente e meno frequente, che il partecipante deve individuare. La presentazione del target, rappresentando un evento sensoriale inusuale, è in grado di evocare un P300, la cui ampiezza indicherebbe l'allocazione di risorse verso uno stimolo nuovo e la cui latenza sarebbe attribuibile alla velocità di elaborazione delle informazioni.

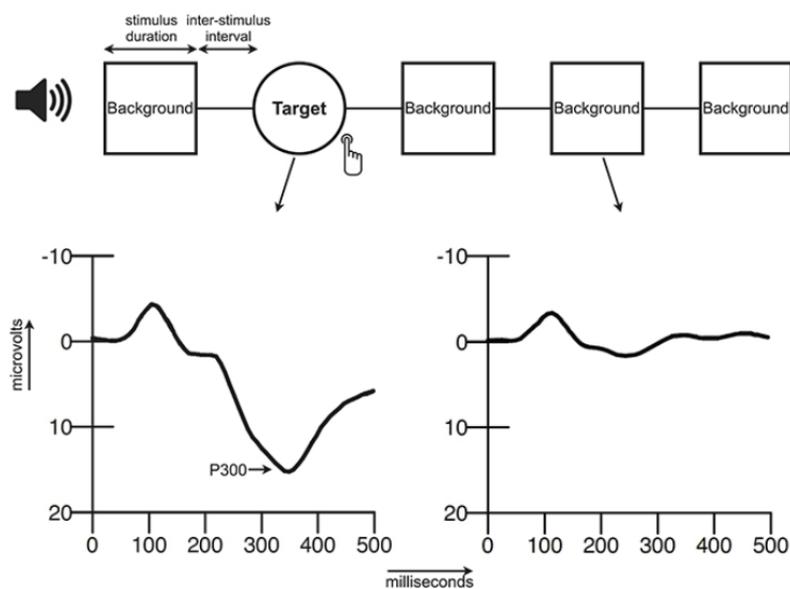


Figura 2.5 Rappresentazione del paradigma Oddball e dell'onda P300 evocata dallo stimolo target. Questa componente è assente in corrispondenza di stimoli frequenti. (van Dinteren et al., 2014).

Per rilevare la componente CNV, la cui ampiezza è stata messa in relazione con l'aspettativa e la preparazione motoria, ma anche con l'attenzione e la motivazione

(Tecce, 1972), si fa uso di paradigmi che presentano una coppia di stimoli che si susseguono temporalmente: il primo stimolo è detto “di avvertimento” o “di segnalazione” (S1) e serve come segnale preparatorio per un secondo stimolo, detto “imperativo” (S2), che richiede una risposta o una decisione motoria da parte del soggetto (figura 2.4). Nell’intervallo S1-S2 sono presenti componenti di CNV precoci e tardive, la componente precoce riflette i processi di eccitazione e quella tardiva è associata all’attenzione per il compito da effettuare. Abitualmente la negatività si interrompe dopo il secondo stimolo S2, talvolta però permane prendendo il nome di *Variazione negativa post-imperativa (Post-imperative negative variation, PINV)*, che indica un tardivo ritorno alla baseline dopo la presentazione dello stimolo e assume il ruolo di marcatore dell’attività cognitiva sostenuta.

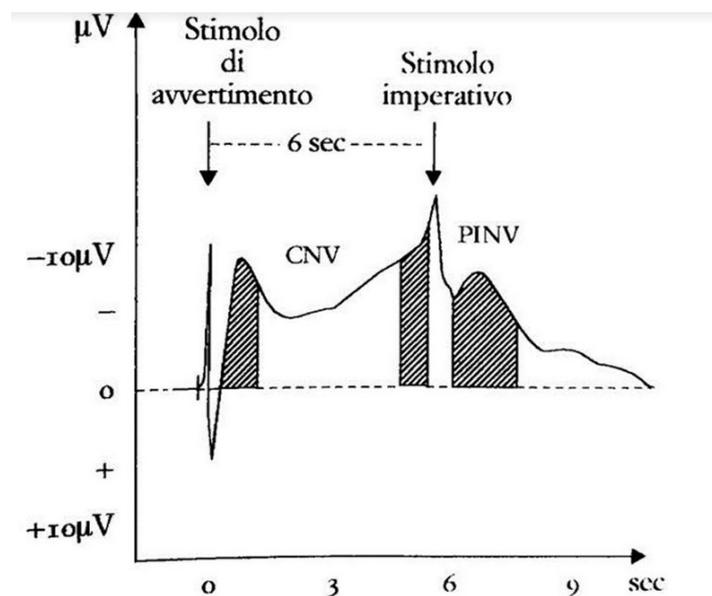


Figura 2.6 Prototipo di CNV, che si presenta nell’intervallo che intercorre tra la presentazione dello stimolo di avvertimento S1 e dello stimolo imperativo S2, e di PINV, successiva a S2 (Palomba & Stegagno, 2004).

Per valutare la risposta neurale alla ricompensa tramite la componente RewP, si fa uso di prove che prevedono un *feedback* di guadagno o perdita in denaro o punti. Uno dei

paradigmi più comunemente utilizzati per elicitare questo potenziale evento-relato è il Door Task (figura 2.5), un compito in cui i partecipanti sono chiamati a scegliere una delle due porte che compaiono sullo schermo per ricevere un *feedback* che corrisponde ad un guadagno o una perdita (Proudfit, 2015).

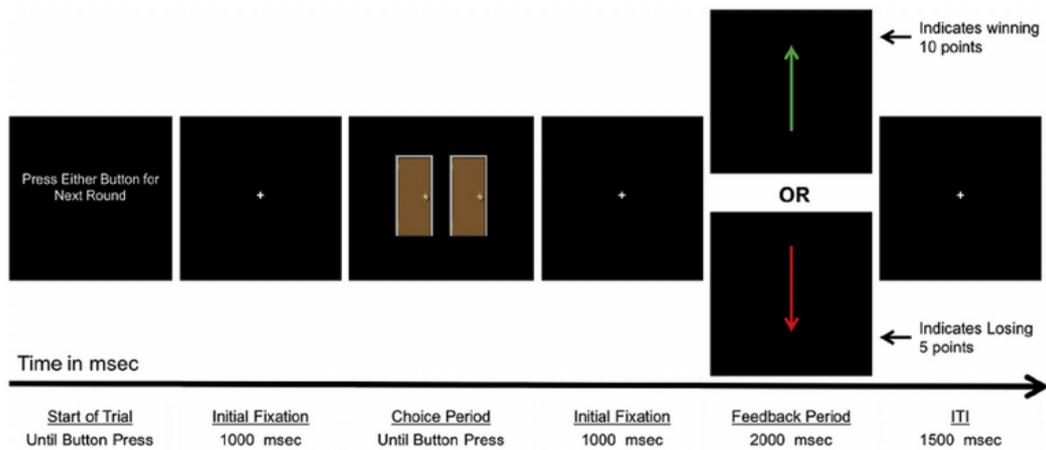


Figura 2.7 Esempio di Door Task. Ai partecipanti vengono mostrate due porte e viene loro chiesto di sceglierne una. Viene poi presentata una croce di fissazione seguita da un feedback di guadagno, indicato dalla freccia verde verso l'alto, o di perdita, indicato dalla freccia rossa verso il basso (Belden et al., 2016).

In merito al LPP, per analizzare i meccanismi di risposta fisiologica a stimoli emotivamente salienti, si utilizzano per lo più paradigmi che prevedono la visione passiva di stimoli, in particolare di immagini, a contenuto emozionale con valenza positiva, negativa e neutra (figura 2.6). La componente positiva elicitata è in grado di discriminare contenuti neutri da contenuti emozionali, risultando più ampia per questi ultimi rispetto a quelli neutri. Maggiore è l'ampiezza, maggiore sarebbe l'attenzione rivolta verso gli stimoli emotigeni, in conseguenza del loro significato motivazionale (Lang et al., 1997).

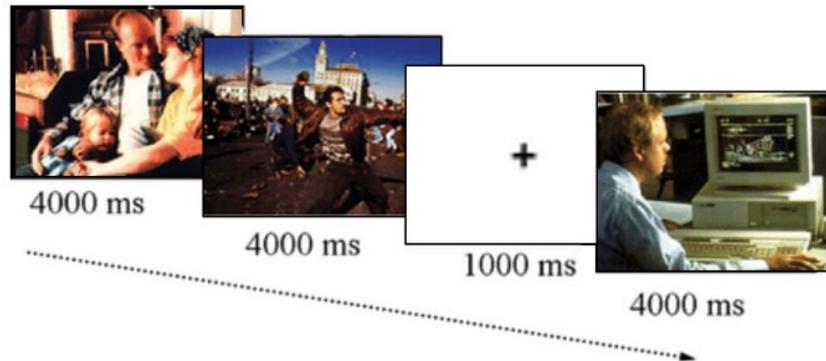


Figura 2.6 Esempio di paradigma di visione passiva di stimoli a contenuto emozionale.

Diversi studi hanno confrontato il potenziale P300 classico fra persone con un disturbo dell'umore e soggetti sani. La maggior parte degli studi ha mostrato un'attenuazione dell'ampiezza del P300 e un aumento della latenza nei soggetti con depressione (ad esempio, Bruder et al., 1991, 2009; Zhou et al., 2019; Yi et al., 2012), tuttavia esistono risultati contrastanti in cui le differenze rilevate non hanno raggiunto livelli significativi (ad esempio, Roth et al., 1981; Gorsel, 1984; Xie et al., 2018).

Il fatto che vi siano dati contrastanti nei risultati della P300 tra gli studi potrebbe derivare da differenze nelle caratteristiche cliniche dei pazienti. È stato infatti dimostrato che alcuni sottotipi di depressione mostrano maggiori latenze e riduzioni dell'ampiezza del P300.

Alcuni studi, che hanno analizzato pazienti affetti da depressione maggiore con caratteristiche melanconiche rispetto a individui sani, hanno riscontrato nei primi una significativa riduzione dell'ampiezza e un significativo aumento della latenza del P300 (Ancy et al., 1996; Gangadhar et al., 1993; Urretavizcaya et al., 2003). Nello specifico questi pazienti sono caratterizzati da una profonda perdita di interesse o di piacere, mancanza di reattività agli stimoli piacevoli abituali e sintomi associati, come il risveglio

mattutino precoce, ritardo psicomotorio, perdita di peso e un eccessivo senso di colpa (American Psychiatric Association, 1994). Altri studi hanno poi confrontato la depressione melanconica con altri sottotipi, come la depressione non-melanconica (Kemp et al., 2010) e, in particolare, la depressione con caratteristiche psicotiche (Karaaslan et al., 2003; Santosh et al., 1994). La depressione non-melanconica rappresenta una categoria residuale di condizioni depressive che non presentano disturbo psicomotorio, tipico della melanconia (Malhi et al., 2005), ed è stata riscontrata una riduzione dell'ampiezza del picco P300 meno pronunciata rispetto alla condizione melanconica, la quale presentava anche un aumento della latenza del picco rispetto alla condizione non-melanconica. La presenza invece di caratteristiche psicotiche, come deliri e allucinazioni, nella depressione melanconica, risulta avere una correlazione significativa in particolare con l'ampiezza del picco P300, piuttosto che con la latenza. Infatti, è stata riportata in letteratura una riduzione più marcata dell'ampiezza del picco in presenza di sintomi psicotici rispetto all'assenza di questi (Santosh et al., 1994; Karaaslan, 2003). Sebbene vi siano meno evidenze di anomalie nella latenza del P300 nella depressione, è stato dimostrato che la sua latenza è più lunga nei pazienti affetti da tipi di depressione bipolare o melanconica, che in associazione tipicamente mostrano ritardo psicomotorio o rallentamento cognitivo. Uno studio si è concentrato sulla latenza del picco P300 in individui con depressione melanconica e con depressione atipica (Bruder et al., 1991), un particolare sottotipo di disturbo dell'umore caratterizzato da depressione con umore reattivo e sintomi vegetativi quali iperfagia, ipersonnia, estrema astenia, spesso accompagnato da una sintomatologia ansiosa rilevante. I partecipanti sono stati confrontati durante compiti cognitivi di discriminazione spaziale e temporale nella modalità uditiva ed è emerso che gli individui che presentavano caratteristiche

melanconiche mostravano una latenza del P300 notevolmente più lunga nel compito spaziale rispetto alle persone con depressione atipica e ai controlli sani, indice di una più lenta elaborazione cognitiva dello stimolo. L'aumentata latenza del picco è risultata correlata all'insonnia, caratteristica presente nella depressione melanconica.

Schlegel et al. (1991) hanno ottenuto una correlazione positiva tra le latenze del P300 e i punteggi ottenuti su alcuni item (rallentamento motorio, verbale, intellettuale, emotivo e umore depresso) di una scala che valuta i sintomi melancolici, in particolare il ritardo psicomotorio (Bech-Rafaelsen Melancholia Scale, BRMES; Bech e Rafaelsen, 1980). La relazione emersa tra quest'ultimo e il rallentamento nella valutazione cognitiva, riflesso nell'aumentata latenza del P300, supporta il fatto che una latenza P300 maggiore possa essere un correlato neurofisiologico del rallentamento psicomotorio.

Sebbene spesso siano state riscontrate nella depressione un aumento delle latenze e una diminuzione delle ampiezze della componente P300, i risultati finora ottenuti suggeriscono che queste anomalie riflettono deficit di base comuni ad una varietà di disturbi piuttosto che una carenza specifica della patologia in questione.

In uno studio di Hansenne et al. (1996), sono stati registrati il potenziale P300 e la *Variazione negativa contingente* (CNV) in pazienti depressi con e senza storia di tentativi di suicidio. I risultati hanno mostrato, nei pazienti che avevano tentato il suicidio rispetto ai pazienti con un'anamnesi negativa, una riduzione significativa del P300, la cui ampiezza è risultata negativamente correlata con le scale che valutano l'ideazione suicidaria, come l'Hopelessness e il Suicide Risk, e una riduzione significativa della CNV, cui ha conseguito un aumento significativo della variazione negativa post-imperativa (PINV), che segue la comparsa dello stimolo imperativo.

Inoltre, in uno studio di Ashton et al. (1994), la riduzione della CNV nei pazienti che avevano tentato il suicidio è risultata ancora più marcata nel sottogruppo di soggetti con tentativi multipli di suicidio. Questi risultati possono essere interpretati alla luce di un modello integrativo di elaborazione delle informazioni (Birbaumer et al. 1990) che combina due concetti: potenzialità cerebrale e prestazioni cerebrali; dove la potenzialità cerebrale si riferisce allo stato psicofisiologico necessario per qualsiasi processo cerebrale e la performance all'effettivo svolgimento del processo di elaborazione delle informazioni. Secondo queste premesse, l'ampiezza della CNV rappresenterebbe la potenzialità cerebrale e la PINV la prestazione. Una ridotta ampiezza della CNV rappresenta una minore potenzialità cerebrale, che si riflette in prestazioni cerebrali inferiori, riflesse dalla PINV (Hansenne et al., 1996).

Una possibile spiegazione è che il comportamento suicida compare in pazienti con minori risorse per affrontare l'ambiente, queste alterazioni delle potenzialità e delle prestazioni cerebrali potrebbero riflettere i concetti di impotenza e disperazione descritti nella depressione (Beck, 1986), in quanto, secondo Beck (1986), la mancanza di speranza sarebbe un fattore psicologico chiave nei comportamenti suicidi.

2.3 Correlati neurofisiologici dell'elaborazione emozionale nella sintomatologia depressiva

I metodi psicofisiologici, in particolare l'uso dei potenziali evento-relati, sono particolarmente adatti allo studio delle emozioni perché sono in grado di misurare aspetti che non possono essere osservati attraverso il comportamento o i resoconti soggettivi. La ricerca sulle emozioni ha il potenziale per aumentare la comprensione dei meccanismi alla base della psicopatologia, in particolare dei disturbi del tono dell'umore caratterizzati

da alterata regolazione emozionale come la depressione maggiore (Rottenberg & Johnson, 2007).

Le differenze individuali nella reattività emotiva indicizzano quello che viene definito stile affettivo (Davidson, 1992). La reazione ad una stimolazione emozionale è scomponibile in una serie di parametri misurabili tramite indici psicofisiologici centrali e periferici, come la soglia di reattività della risposta emotiva, ovvero la sensibilità all'intensità di uno stimolo, l'ampiezza del picco della risposta, il tempo di salita del picco e il tempo di recupero, che definiscono la cronometria affettiva, ovvero la dinamica temporale della risposta emozionale (Davidson, 1998).

Lo stile affettivo è fondamentale per comprendere la continuità tra funzionamento normale e anormale e per prevedere la psicopatologia e delinearne la vulnerabilità (Davidson, 1998).

La principale dimensione della regolazione del comportamento emozionale è costituita dalla qualità appetitiva o avversiva della situazione che, a sua volta, sottende la principale dimensione comportamentale della disposizione all'azione lungo l'asse approccio-allontanamento. Questa, associata all'intensità, o grado di attivazione, determina l'entità della mobilitazione energetica a livello cerebrale e somatico in funzione di una risposta adattiva (Davidson, 1998). La disposizione affettiva dell'individuo è definita dall'equilibrio dei sistemi di approccio e allontanamento (Davidson, 1992). La disregolazione di questa disposizione affettiva risulta essere una caratteristica fondamentale nella sintomatologia depressiva.

Per quanto riguarda l'elaborazione emozionale e la disposizione all'azione nella depressione, esistono due ipotesi principali: ipotesi dell'ipersensibilità agli stimoli

spiacevoli e ipotesi dell'ipotesi dell'ipotesi dell'ipotesi agli stimoli piacevoli. La prima prevede che negli individui con depressione si verifichi un'elaborazione degli stimoli emotivi congruenti con l'umore, quindi che sia presente una reattività emozionale potenziata per stimoli spiacevoli. Nella seconda i sintomi depressivi sono associati ad una ridotta risposta emozionale a stimoli con valenza positiva come conseguenza di una disregolazione del sistema motivazionale di approccio.

Infine, una terza ipotesi dell'Insensibilità al contesto emotivo (Emotional context insensitivity, ECI; Bylsma et al., 2008; Rottenberg et al., 2005) suggerisce che la depressione sia caratterizzata da una riduzione della reattività ai contesti emotivi indipendentemente dalla loro valenza conseguenza dell'ipoattivazione dei sistemi motivazionali di approccio e di evitamento. La riduzione della reattività agli stimoli emotivi nella sintomatologia depressiva è stata osservata attraverso vari indici psicofisiologici (potenziali evento-relati, l'elettromiografia facciale, il riflesso di startle) e tramite l'osservazione comportamentale e i self-report (Allen et al., 1999; Deldin et al., 2001; Ellis et al., 2009; Foti et al., 2010).

2.3.1 Evidenze EEG

Come accennato precedentemente, è stata rilevata una specializzazione emisferica della corteccia prefrontale in relazione alle emozioni e all'affettività. Dagli studi è emerso che la corteccia prefrontale sinistra sembra avere un ruolo predominante nel funzionamento del sistema di approccio e nell'affettività positiva, mentre la corteccia prefrontale destra modula la risposta di evitamento nei confronti di possibili minacce e l'affettività negativa (Davidson, 1998). Nella depressione la riduzione della motivazione all'approccio è stata

associata a un'ipoattivazione del lobo frontale sinistro rispetto a quello destro (Smith et al., 2018; Henriques & Davidson, 1991; Herrington et al. 2010; Stewart et al. 2011).

Finora, la misura delle differenze individuali nella risposta affettiva e, in particolare, l'asimmetria alfa frontale nella depressione, è stata per la maggior parte indagata durante lo stato di riposo, in accordo con una concettualizzazione di tipo disposizionale dello stile affettivo e della motivazione, che identifica la tendenza a rispondere con comportamenti di avvicinamento o di ritiro come una predisposizione, o *tratto*, individuale (Davidson, 1998). Tuttavia, il valore dell'asimmetria alfa frontale a riposo come potenziale biomarcatore della depressione è stato messo in discussione dall'emergere di risultati incoerenti (van der Vinne et al., 2017). In effetti, recenti risultati suggeriscono che la registrazione dell'attività cerebrale durante un compito sperimentale possa essere un correlato elettrofisiologico più sensibile della presenza di sintomatologia depressiva rispetto alle misure effettuate a riposo (Coan et al., 2006), e che l'evidenza di un'alterata elaborazione emozionale sia più marcata in risposta alla somministrazione di stimoli emotivi (Coan et al., 2006; Stewart et al., 2014; Messerotti Benvenuti et al., 2019).

In contrapposizione, dunque, allo studio dell'asimmetria frontale in condizioni di riposo e come indice di tratto, recentemente, Coan e colleghi (2006) hanno proposto un *modello di capacità* dell'asimmetria EEG frontale, partendo dal presupposto che la capacità degli individui di rispondere con comportamenti di avvicinamento o di ritiro dipende da specifiche situazioni emotivamente salienti. Pertanto, questo modello presuppone che esistano differenze individuali significative che caratterizzano l'asimmetria dell'EEG frontale, ma che tali differenze individuali siano meglio definite come l'interazione tra le richieste emotive di situazioni specifiche e le abilità di regolazione delle emozioni che gli individui esibiscono a fronte di tali situazioni (Coan et al., 2006). Si ritiene, dunque, che

la riduzione della motivazione legata all'approccio nella depressione sia più evidente in risposta a stimoli emotivi piuttosto che a riposo.

È stato infatti riscontrato che, durante la visione di stimoli emotigeni, all'aumentare dell'arousal elicitato dallo stimolo, aumenta la desincronizzazione delle onde alfa (quindi diminuisce la potenza alfa). Pertanto, l'attività alfa potrebbe riflettere l'attivazione corticale associata al significato emozionale dello stimolo (De Cesarei & Codispoti, 2011; Meng et al., 2016; Schubring & Schupp, 2019) e un livello elevato di attività nell'emisfero sinistro sembra indicare una ridotta responsività agli stimoli emozionali.

Coerentemente, uno studio condotto su 306 partecipanti, tra cui individui con depressione, individui in remissione e soggetti che non avevano mai avuto un episodio depressivo, il quale previsto la registrazione dell'EEG sia durante uno stato di riposo sia durante un compito emotivo, ha riscontrato che l'asimmetria frontale emersa durante il compito emotivo di produzione di espressioni facciali risultava un indicatore più potente dello stato di depressione rispetto all'asimmetria frontale a riposo (Stewart et al., 2014).

In un altro studio è stato registrato l'EEG a 27 madri di bambini di 5-8 mesi a riposo e durante la visione di video dei loro bambini che esprimevano diverse emozioni. L'esperienza di tristezza auto-riferita dalle madri era correlata a una minore attività frontale sinistra relativa mentre visionavano video dei loro bambini che esprimevano emozioni, ma non a riposo (Killeen & Teti, 2012).

Risultati simili derivano da studi recenti su bambini e adulti più anziani. I bambini di età compresa tra i 6 e i 13 anni, le cui madri hanno una storia di depressione, presentavano una minore attività frontale sinistra relativa rispetto ai loro coetanei durante i filmati

emotivamente evocativi, che non emergeva a riposo (Lopez-Duran, Nusslock, et al., 2012).

Diversi studi, dunque, hanno rilevato una minore attività frontale sinistra relativa associata alla sintomatologia depressiva durante compiti di produzione o elaborazione emozionale, ma non a riposo. Tuttavia, va sottolineato che è stato riscontrato come le differenze individuali registrate durante gli stati emotivi siano positivamente e significativamente correlate con quelle registrate durante il riposo (Coan & Allen; 2003).

2.3.2 Evidenze ERP

I potenziali evento-correlati costituiscono un indice privilegiato di elaborazione dell'informazione emotigena. Essi riflettono la reazione emozionale alla presentazione dello stimolo ma anche le influenze cognitive dei processi attentivi e percettivi.

Gli stimoli emozionali godono di una cattura automatica dell'attenzione (Bradley et al., 2001) che ne facilita la successiva elaborazione e tendono a produrre un incremento di tutte le componenti positive del potenziale evocato. L'attenzione, infatti, è un costrutto che si trova a cavallo tra i domini affettivi e cognitivi ed è in grado di influenzare la risposta emotiva. L'ampiezza più marcata e sostenuta del potenziale positivo tardivo (Late Positive Potential, LPP) sarebbe indice di una duplice sensibilità, da un lato alle proprietà bottom-up degli stimoli (Weinberg e Hajcak, 2010), dall'altro alle influenze top-down dell'attenzione (MacNamara & Proudfit, 2014). Le evidenze provenienti da diversi studi (Foti & Hajcak, 2009; Hajcak et al., 2009; MacNamara et al., 2009) sono coerenti nel ritenere il LPP la componente ERP maggiormente rappresentativa del fenomeno. Inoltre, sono state trovate prove di una coerenza tra l'ampiezza del LPP, la risposta dei sistemi autonomici e l'esperienza affettiva soggettiva: l'aumento

dell'ampiezza del LPP a fronte di immagini ad alto *arousal*, sia piacevoli che spiacevoli, era correlato alle valutazioni dell'*arousal* auto-risportate e alla risposta della conduttanza cutanea (Cuthbert et al., 2000).

Per avere conferma che il LPP variasse in funzione della significatività a livello motivazionale dello stimolo e non della complessità di esso, Bradley e collaboratori (2007) modificarono la composizione percettiva di immagini emozionali e neutre. I partecipanti erano sottoposti ad un paradigma visivo in cui venivano presentate composizioni figura-sfondo semplici o scene complesse. I risultati mostrarono che nel confronto tra stimoli emozionali e neutri, il LPP era più ampio alla visione dei primi, indipendentemente dalla complessità della scena. Inoltre, relativamente agli stimoli emozionali l'onda era più ampia nelle scene semplici rispetto a quelle complesse. Pertanto, è proprio la rilevanza emozionale dello stimolo ad elicitarne il LPP indipendentemente da qualsiasi altra caratteristica (Bradley et al., 2007).

Un'altra componente indicativa di un maggior impegno corticale nel processamento di stimoli emotigeni, è il P300, la cui ampiezza, dipendente dalla rilevanza dello stimolo presentato, risulterebbe indipendente dalla valenza affettiva: infatti, purché egualmente attivanti, stimoli piacevoli e spiacevoli producono un P300 di analoga ampiezza. A livello fisiologico, la componente P300 precede il LPP, che inizia generalmente nella regione del P300, suggerendo un'associazione tra queste componenti ERP (Cuthbert et al., 2000). Recenti studi suggeriscono che gli stimoli emotivamente salienti, catturando immediatamente l'attenzione, elicitino un aumento della componente P300 e siano associati ad una componente LPP più ampia (Hajcak et al., 2020). Entrambe le componenti risultano indicative di una maggiore elaborazione di stimoli emotivamente salienti ma il LPP riflette nello specifico un'elaborazione selettiva degli stimoli emotivi,

che a sua volta rivela l'attivazione dei sistemi motivazionali nel cervello (Cuthbert et al., 2000).

Considerato il ruolo peculiare del LPP nello studio dell'elaborazione emotiva per la sua capacità di discriminare in modo significativo i segnali emotivi rispetto a quelli neutri, i ricercatori sono stati particolarmente interessati a esaminarlo nella depressione.

I primi studi a riguardo hanno utilizzato stimoli negativi, ovvero immagini di malattie dermatologiche (Kayser et al., 2000) e volti spaventati e arrabbiati in contrapposizione a volti neutri (Foti et al., 2010). Nel primo studio è stata riscontrata una ridotta ampiezza del LPP negli individui con depressione per le immagini spiacevoli e il secondo ha riportato che i soggetti con depressione presentavano una modulazione ridotta del LPP di fronte ai volti negativi, mostrando una ridotta differenza tra stimoli emotigeni e neutri rispetto al gruppo di controllo. Questi primi studi sono stati supportati da un crescente numero di ricerche successive che indicano che i sintomi depressivi sono associati a una riduzione del LPP in generale a stimoli sia positivi che negativi (ad esempio, Proudfit et al., 2015; Weinberg et al., 2016; Benning & Ait Oumeziane, 2017).

Nonostante, infatti, secondo il primo modello formulato in merito alla reattività emotiva nella depressione, quello dell'ipersensibilità agli stimoli spiacevoli, si ipotizzava che l'umore deflesso potesse influenzare la reattività emozionale con un bias attenzionale verso i contenuti spiacevoli, pochi studi hanno sostenuto l'evidenza di una maggiore attenzione, data da una maggiore ampiezza del LPP, verso gli stimoli negativi (Xie et al., 2018; Benau et al., 2019). Contrariamente, è stata riscontrata sia nella depressione (ad esempio, Foti et al., 2010; MacNamara et al., 2016) sia nel rischio di depressione (Kujawa et al., 2012), una ridotta ampiezza del LPP in risposta a contenuti spiacevoli, sostenendo l'ipotesi opposta dell'insensibilità al contesto emotivo (Emotional Context Insensitivity,

ECI). Inoltre, è stata rilevata in diversi studi anche un'attenuazione dell'ampiezza del LPP in risposta a stimoli piacevoli (Grunewald et al., 2019; Weinberg et al., 2016), evidente anche nei bambini con sintomi depressivi (Kujawa et al., 2012) o a rischio di depressione (Levinson et al., 2018; Nelson et al., 2015), in accordo con l'ipotesi di un'iposensibilità agli stimoli emotivi positivi, inclusa nel modello dell'ECI.

Dal punto di vista clinico, risulta di particolare rilievo il fatto che esistano prove che suggeriscono che un'ampiezza del LPP ridotta potrebbe essere un biomarcatore del rischio di depressione in individui che non hanno ancora sviluppato i sintomi.

È noto che forme subcliniche di depressione, come la disforia, aumentano notevolmente il rischio di sviluppare tale patologia (Lee et al., 2019). In uno studio di Moretta et al. (2021) che ha indagato l'ampiezza del LPP durante la visione passiva di immagini a contenuto emotigeno (piacevoli, neutre e spiacevoli) in individui con disforia, è stato rilevato che il gruppo con disforia presentava una minore ampiezza del LPP rispetto al gruppo senza disforia in risposta a immagini piacevoli e neutre, ma non a quelle spiacevoli, nei siti centro-parieto-occipitali (figura 2.7). Questo risultato è coerente con studi precedenti in pazienti con depressione clinica, che suggeriscono che una riduzione della positività corticale a stimoli piacevoli può riflettere deficit nell'allocazione attenzionale motivata a informazioni positive e gratificanti (ad esempio, Grunewald et al., 2019; Weinberg et al., 2016; Proudfit, 2015). Questi dati sono in linea con le previsioni del modello ECI sull'elaborazione emotiva delle informazioni piacevoli e, nello specifico, con le previsioni dell'ipotesi dell'iposensibilità al contesto emotivo positivo (ad esempio, Bylsma et al., 2008). In termini di matrice RDoC, questo risultato dà sostegno all'ipotesi che un'ipoattivazione del sistema di valenza positiva possa essere un fattore chiave dell'umore depresso (Nusslock, 2015).

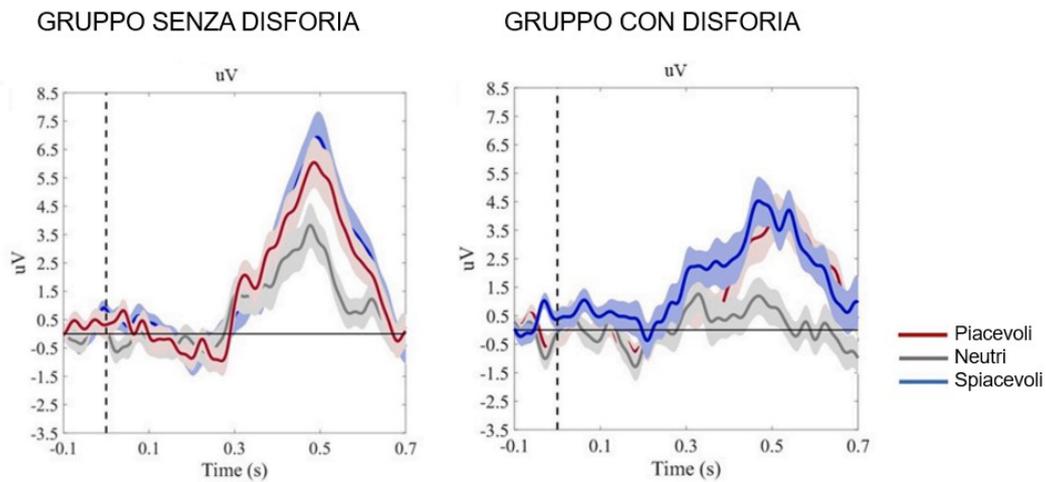


Figura 2.7 Andamento nel tempo dell'onda LPP per gli stimoli piacevoli (rosso), neutri (grigio) e spiacevoli (blu), rispettivamente per il gruppo di controllo, a sinistra, e per il gruppo sperimentale con disforia, a destra (Moretta et al., 2021).

Ulteriori studi hanno indagato la presenza di questo stesso pattern psicofisiologico in altre popolazioni che presentano un rischio più elevato di sviluppare depressione, come individui con familiarità. Appurato come i bambini con una storia di depressione genitoriale abbiano un rischio maggiore di sviluppare a loro volta il disturbo (Goodman et al., 2011), uno studio in particolare ha cercato di identificare il decorso temporale del LPP in risposta ai volti emotivi nei bambini di 6 anni con depressione genitoriale e di determinare se si potesse osservare una riduzione della reattività emozionale nei bambini a rischio di depressione. I volti emotivi sono stati associati a un aumento dell'ampiezza del LPP rispetto ai volti neutri nei siti occipitali 200-600 ms dopo l'inizio dello stimolo e nei siti parietali 600-1.000 ms dopo l'inizio dello stimolo. I figli di madri con una storia di disturbi depressivi hanno mostrato una riduzione nel LPP occipitale precoce per i volti che riproducevano espressioni emotive rispetto a quelle neutre (Kujawa et al., 2012). Sebbene sia la depressione materna che quella paterna siano associate a un aumento del rischio di presenza di depressione nella prole, l'associazione con la depressione materna

sembra essere più forte, soprattutto nei bambini più piccoli (Connell & Goodman, 2002). I figli di madri con una storia di depressione mostrano anche anomalie nell'elaborazione delle informazioni emotive prima della comparsa dei sintomi. Ad esempio, i figli di madri depresse guardano più a lungo e più spesso i volti tristi (Kujawa et al., 2012) e mostrano evidenze di memoria selettiva per le informazioni negative rilevanti (Taylor & Ingram, 1999) rispetto ai figli di madri senza storia di depressione. Inoltre, esistono prove di un'elaborazione neurale atipica alla ricompensa e alla perdita nei figli di madri depresse (Foti et al., 2011).

Pertanto, è stato riscontrato, in accordo con le previsioni del modello ECI, che i bambini senza segni di depressione, le cui madri hanno una storia di depressione, mostrano un'ampiezza del LPP ridotta, indice di una minore reattività elettrocorticale ai volti emotivi, se confrontati con bambini che non presentano sintomatologia depressiva né una storia materna di depressione (Kujawa et al. 2012; Nelson et al. 2015). Questi risultati suggeriscono che i bambini non depressi ma con una storia materna di depressione mostrano modelli di reattività elettrocorticale agli stimoli emotivi simili a quelli osservati nei bambini con sintomi depressivi.

L'ampiezza del LPP è stata indagata anche in relazione al rischio di suicidio, un aspetto significativo nella depressione. I pensieri ricorrenti di morte sono intrinseci allo stato depressivo e possono assumere diversi livelli di gravità, tanto da portare la persona, in casi estremi, al suicidio. Diversi studi hanno associato l'ideazione e i tentativi di suicidio ad anomalie nell'elaborazione della ricompensa (Dombrovski et al., 2010; Dombrovski et al., 2011; Mathias et al., 2011). Sono state trovate prove che l'ideazione suicidaria prediceva un'ampiezza del LPP attenuata a stimoli piacevoli rispetto a individui senza pensieri suicidi; tuttavia, l'ideazione suicidaria sembrava anche essere associata in modo

significativo a una riduzione del LPP alle immagini spiacevoli (Weinberg et al., 2016). Questi dati suggeriscono che l'evidenza di un'associazione tra anedonia, legata all'alterata capacità di elaborare la ricompensa, e ideazione suicidaria possa essere parte di un più ampio disimpegno attentivo verso stimoli sia piacevoli, o gratificanti, che spiacevoli, in linea con il modello ECI.

Per quanto riguarda la componente P300, Blackburn et al. (1990) hanno pubblicato uno studio in cui parole con diverse connotazioni affettive sono state presentate a individui con depressione unipolare, in remissione e senza segni di depressione. Le parole negative hanno prodotto un minore P300 in individui depressi e in remissione. Gli individui sani hanno mostrato un pattern di risposta opposto, con ampiezze P300 significativamente maggiori alle parole negative rispetto alle parole neutre. I soggetti depressi potrebbero avere una maggiore aspettativa di stimoli negativi nel loro ambiente e quindi mostrare un P300 di ampiezza minore a fronte di uno stimolo negativo rispetto ai soggetti di controllo.

Un'altra componente ERP utilizzata negli studi sull'elaborazione emotiva nella depressione è la Reward Positivity (RewP), indice della reattività alla ricompensa, come suggerito precedentemente, un parametro correlato all'anedonia. La ricerca si è soffermata principalmente sulla differenziazione tra feedback che indicano una vincita monetaria o una perdita, misurata a livello degli elettrodi fronto-centrali. Dopo la perdita, l'ERP presenta una deflessione negativa, dopo la vincita, si osserva invece una positività relativa, la RewP (Proudfit et al., 2015). Considerando che l'ampiezza della RewP è un indicatore neurofisiologico della sensibilità alla ricompensa, studi recenti hanno mostrato nella depressione clinica (Proudfit et al., 2015) e in forme non cliniche (Foti & Hajcak, 2009) una ridotta ampiezza di questa componente.

Una ridotta RewP è anche collegata al rischio per la depressione in bambini e adolescenti, infatti, una ridotta reattività emotiva a eventi positivi a tre anni, considerata un fattore di rischio depressivo (Dougherty et al., 2010), è associata ad una riduzione di questa componente a nove anni (Kujawa et al., 2015) e bambini di nove anni con una storia materna di depressione mostrano meno differenziazione neurale tra vincite e perdite rispetto ai pari (Kujawa et al., 2014). Pertanto, tali risultati suggeriscono che una RewP attenuata potrebbe rappresentare un *marker* predittore della sintomatologia depressiva.

Nel complesso, gli studi ERP esaminati finora con l'obiettivo di comprendere con maggiore precisione la natura dell'anomalia nell'elaborazione delle emozioni nella sintomatologia depressiva, sono in linea con l'idea che la depressione sia caratterizzata da una ridotta attenzione verso stimoli con valenza positiva, anziché da uno spostamento automatico dell'attenzione verso stimoli con valenza negativa, e in generale i risultati hanno mostrato una riduzione dell'ampiezza degli ERP per gli stimoli a contenuto emozionale sia a valenza positiva che negativa, come previsto dal modello ECI.

LA RICERCA

3.1 Introduzione e ipotesi sperimentale

I disturbi mentali rappresentano la principale causa di disabilità mondiale e la depressione è il disturbo psicopatologico più diffuso tra gli adulti a livello globale (World Health Organization; 2017). È ampiamente documentato come la depressione influisca negativamente sul funzionamento dell'individuo nella vita quotidiana e conseguentemente anche sulla qualità delle relazioni interpersonali, configurandosi come un disturbo altamente debilitante cui conseguono costi significativi per la persona e la società. Considerato, dunque, il notevole impatto di tale disturbo sulla salute fisica e psicologica e sul piano sociale ed economico, risulta di fondamentale importanza identificare i fattori coinvolti nell'insorgenza, nel decorso e nel mantenimento dei sintomi depressivi.

L'iniziativa RDoC del National Institute of Mental Health va in questa direzione, con l'obiettivo di migliorare le strategie diagnostiche, basandosi su un'analisi multidimensionale. L'intento è quello di affiancare alla valutazione clinica tradizionale, basata esclusivamente su interviste e scale di valutazione auto-somministrate, l'uso di biomarcatori in grado di identificare i possibili meccanismi fisiopatologici. L'utilizzo di indicatori psicofisiologici di alterati meccanismi di funzionamento nella depressione si affianca agli strumenti soggettivi e self-report, non solo nella valutazione degli aspetti di tratto, ma anche relativamente ai processi di elaborazione e regolazione emozionale, anch'essi alterati nella depressione (Davidson et al., 2009).

Dalla letteratura sul tema, in merito ai meccanismi alla base dell'alterata elaborazione emozionale nella depressione, emergono tre modelli affettivo-motivazionali:

- il modello dell'*Ipersensibilità agli stimoli emotivi negativi*, che implica una tendenza a focalizzare l'attenzione verso stimoli di natura spiacevole, rafforzando l'affettività negativa negli individui con depressione (Bylsma et al., 2008);
- il modello dell'*Iposensibilità agli stimoli emotivi positivi*, che presuppone una ridotta attivazione del sistema motivazionale appetitivo e quindi una minore reattività agli stimoli piacevoli (Bylsma et al., 2008);
- il modello dell'*Insensibilità al contesto emotivo* (Emotional Context Insensitivity, ECI; Rottenberg, 2007), che sostiene una reattività emozionale ridotta a tutti gli stimoli emotivi indipendentemente dalla valenza dello stimolo.

In tutti i modelli, la principale dimensione della regolazione del comportamento emozionale è costituita dalla qualità appetitiva o avversiva della situazione, che sottende la disposizione all'azione lungo l'asse approccio-allontanamento. La disregolazione di questa disposizione affettiva risulta essere una caratteristica fondamentale nella sintomatologia depressiva (Davidson et al., 2009).

Inserendosi nel solco del progetto RDoC, il presente studio si pone l'obiettivo di indagare i processi psicologici alla base dell'alterata elaborazione emozionale riscontrata nella depressione tramite l'uso del Potenziale evento-relato Positivo Tardivo (*Late Positive Potential*, LPP). Dal punto di vista funzionale, il LPP riflette un'attenzione maggiore per gli stimoli ritenuti salienti dal punto di vista motivazionale, rispetto a quelli neutri (Bradley, 2009). L'ampiezza marcata e sostenuta di questa componente ERP, infatti, indica una duplice sensibilità: da un lato, alle proprietà bottom-up degli stimoli piacevoli e spiacevoli (Weinberg & Hajcak, 2010), dall'altro, alle modulazioni top-down dell'attenzione (MacNamara & Proudfit, 2014). Le evidenze provenienti da diversi studi

(Foti & Hajcak, 2009; Hajcak et al., 2009; MacNamara et al., 2009) sono coerenti nel ritenere il LPP la componente maggiormente rappresentativa della risposta emozionale.

Un consistente numero di studi ha evidenziato una riduzione dell'ampiezza del LPP in risposta a stimoli positivi (ad esempio, Grunewald et al., 2019; Moretta et al., 2021) e negativi (ad esempio, Foti et al., 2010; MacNamara et al., 2016; Weinberg et al., 2016) negli individui con depressione clinica e subclinica. Questo potrebbe riflettere una minore allocazione di risorse cognitive verso stimoli emotivamente salienti, supportando l'ipotesi dell'Iposensibilità agli stimoli emotivi positivi e dell'Insensibilità al contesto emotivo. Al contrario, solo pochi studi hanno riscontrato una maggiore attenzione (aumento dell'ampiezza del LPP) verso gli stimoli negativi rispetto a quelli positivi e neutri (Xie et al., 2018; Benau et al., 2019), a supporto dell'ipotesi dell'Ipersensibilità agli stimoli emotivi spiacevoli.

Nella presente ricerca si è ipotizzato che individui con sintomatologia depressiva subclinica mostrassero una ridotta ampiezza del LPP in risposta a stimoli piacevoli, rispetto a individui senza sintomi depressivi. Inoltre, analizzando la risposta a stimoli negativi, ci si aspettava che individui con sintomi depressivi manifestassero un'ampiezza del LPP minore rispetto al gruppo di controllo.

3.2 Metodo

3.2.1 Partecipanti

Il presente studio è parte di un più ampio progetto di ricerca sui correlati psicofisiologici e comportamentali della sintomatologia depressiva subclinica condotto dal Laboratorio di Psicofisiologia dell'Università degli Studi di Padova (titolo del progetto: TRAINED, mulTifeature analysis of heaRt rate variability and gaIt features in cliNical Evaluation of Depression).

I partecipanti al progetto erano studenti dell'Università degli Studi di Padova, reclutati su base volontaria attraverso la diffusione di un link, prima di recarsi nel Laboratorio. I criteri di inclusione per i partecipanti che presentavano sintomatologia depressiva subclinica erano i seguenti:

- Punteggio al Beck Depression Inventory (BDI-II) uguale o superiore a 12;
- Età compresa tra 18 e 65 anni;
- Assenza di disturbi neurologici (ad esempio, epilessia o traumi cranici) e/o cardiovascolari (ad esempio, ipertensione o coronaropatia);
- Assenza di disturbi psichiatrici (ad esempio, disturbo d'ansia generalizzato, disturbo bipolare, schizofrenia, ecc.).

Per il gruppo di controllo senza sintomatologia depressiva, i criteri di inclusione erano:

- Punteggio al BDI-II inferiore a 12;
- Età compresa tra 18 e 65 anni;
- Assenza di disturbi neurologici e/o cardiovascolari;
- Assenza di disturbi psichiatrici.

Inoltre, sono stati considerati come criteri di esclusione:

- l'assunzione di alcool e/o sostanze stupefacenti nel giorno antecedente la registrazione psicofisiologica;
- l'eventuale assunzione di farmaci e/o psicofarmaci che potessero influenzare la normale attività cognitiva.

Sono state registrate con un'intervista ad-hoc variabili demografiche quali scolarità, peso, altezza, eventuali problemi di vista, daltonismo, quantità media di ore di sonno a notte, consumo medio settimanale di alcol e giornaliero di sigarette.

Dal campione iniziale, sono stati inclusi nel presente studio 20 partecipanti, 10 con sintomi depressivi subclinici e 10 controlli, di cui 15 femmine e 5 maschi, di età media pari a 22.9 (± 2.4). Le principali informazioni sociodemografiche sono riassunte nella *tabella 3.1*.

		Gruppo con sintomi depressivi	Gruppo di controllo
Età, M (\pmDS)		22,6 (\pm 2,31)	23,2 (\pm 2,57)
Scolarità, M (\pmDS)		15,8 (\pm 1,81)	16,4 (\pm 1,42)
BMI, M (\pmDS)		22,7 (\pm 4,27)	21,2 (\pm 1,78)
Genere (N, %)	Femmine	8 (80%)	7 (70%)
	Maschi	2 (20%)	3 (30%)
BDI-II	<i>BDI SOM</i> M (\pm DS)	10 (\pm 3,62)	3,5 (\pm 2,27)
	<i>BDI COGN</i> M (\pm DS)	8,3 (\pm 3,16)	1,2 (\pm 1,22)
	<i>Punteggio TOT</i> M (\pm DS)	18,3 (\pm 4,92)	4,7 (\pm 3,33)

Tabella 3.1 Principali caratteristiche sociodemografiche dei due gruppi di partecipanti e media e deviazione standard dei punteggi ottenuti al BDI-II, di cui si riporta il punteggio complessivo e i punteggi relativi alle due aree somatico-affettiva e cognitiva.

La procedura sperimentale è stata approvata dal comitato etico della ricerca psicologica dell'Università degli Studi di Padova, in accordo con gli standard etici della dichiarazione di Helsinki.

3.2.2 Metodi e misure

La ricerca prevedeva un assessment multidimensionale, che comprendeva la somministrazione di un'intervista ad-hoc, cinque questionari self-report e la misurazione e registrazione del segnale elettroencefalografico.

3.2.2.1 Questionari self-report

Sono stati somministrati ai partecipanti dei questionari self-report per valutare la sintomatologia depressiva (BDI-II), l'ansia (BAI), i comportamenti di inibizione e attivazione (BIS/BAS) e la ruminazione (RRS).

- *Beck Depression Inventory-II (BDI-II)* (Beck, Steer, & Brown, 1996)

Il BDI-II è uno dei più comuni strumenti autosomministrati di valutazione dei sintomi depressivi, costituito da 21 item, ognuno di questi valutato con un punteggio su una scala likert a quattro punti, da 0 a 3. Da questo questionario si ricava un punteggio complessivo, ottenuto sommando i punteggi ai 21 item, con un punteggio massimo di 63, e due punteggi relativi all'area somatico-affettiva (BDI SOM), rappresentata da 12 item che valutano i sintomi affettivi, motivazionali e somatici della depressione, e all'area cognitiva (BDI COGN), costituita da 9 items che ne rilevano i sintomi cognitivi (cfr. *Tabella 3.1*). Nella

versione italiana del BDI-II il punteggio di cut-off per discriminare la presenza di una sintomatologia depressiva è pari a 12. Più è alto il punteggio, maggiore è l'entità dei sintomi depressivi (Sica & Ghisi, 2007).

- *Beck Anxiety Inventory (BAI)* (Beck, & Steer, 1990)

Come misura della presenza e della gravità della sintomatologia ansiosa è stato utilizzato il BAI, un altro questionario self-report con struttura simile al BDI-II. Anch'esso è infatti composto da 21 item che valutano la gravità dei sintomi su una scala likert a 4 punti, da 0 a 3, con un punteggio complessivo massimo di 63 (Steer & Beck, 1997).

- *Behavioral Approach System and Behavioral Inhibition System Scales (BIS/BAS Scale)* (Carver & White, 1994)

La Scala BIS/BAS è un questionario self-report di 24 item progettato per misurare i due sistemi motivazionali di inibizione comportamentale (BIS), che corrisponde alla motivazione a evitare stimoli avversivi, e il sistema di attivazione comportamentale (BAS), corrispondente alla motivazione all'approccio. La scala si compone di quattro sottoscale: una riguardante il BIS (7 item) e le altre inerenti a tre componenti del BAS, la motivazione a perseguire i propri obiettivi (4 item), la sensibilità ai rinforzi piacevoli (4 item) e la motivazione a ricercare spontaneamente nuove ricompense (5 item).

- *Ruminative Response Scale (RRS)* (Nolen-Hoeksema & Morrow, 1991)

Questa scala di valutazione autosomministrata fa parte del Response Style Questionnaire (Nolen-Hoeksema e Morrow, 1991) e misura la tendenza e l'entità del pensiero ruminativo depressivo. È costituita da 22 item valutati su una scala

likert a 4 punti da 1 a 4. Essi si dividono in item focalizzati sul significato della ruminazione, sui sentimenti legati all'umore depresso, sui sintomi e sulle cause e conseguenze dell'umore (Palmieri et al., 2007). Uno studio di Palmieri et al. (2007), volto a verificare se la struttura fattoriale della versione italiana fosse confrontabile con quella individuata da Treynor, Gonzalez, e Nolen-Hoksema (2003) nel campione americano, ha individuato le due componenti della Ruminazione, ossia Rimuginazione e Riflessione, e la componente Depressione, sostenendo una corrispondenza tra le due versioni.

- *Patient Health Questionnaire (PHQ-9)* (Kroenke, Spitzer, Williams, 2001)

Inoltre, è stato somministrato il PHQ-9, uno strumento di screening utilizzato per la diagnosi, il monitoraggio e la misura della gravità della depressione, con un punteggio da 0 a 27 punti, dove punteggi al di sopra del cut-off 9 evidenziano una sintomatologia depressiva di rilevanza clinica (Gilbody et al., 2007).

3.2.2.2 Registrazione elettroencefalografica

La sessione sperimentale ha previsto la registrazione dell'elettroencefalogramma (EEG) e dell'elettroculogramma (EOG) tramite il sistema di registrazione ANT EEGO.

L'EEG è stato registrato utilizzando una cuffia elastica con 32 sensori superficiali disposti secondo il Sistema Internazionale 10-20. È stato utilizzato un montaggio monopolare, con i due elettrodi di riferimento posizionati sulle ossa mastoidi.

È stato registrato l'EOG, con montaggio bipolare, attraverso quattro sensori superficiali in Ag/AgCl (argento/cloruro d'argento) posti sopra e sotto uno dei due occhi e sul lato esterno di entrambi gli occhi.

I segnali EEG ed EOG sono stati amplificati, filtrati con un filtro passa-banda di 0,3-40 Hz ed è stata impostata la frequenza di campionamento a 1000 Hz.

Passive viewing

Il compito di visione passiva di immagini a contenuto emozionale previsto nella sessione sperimentale è consistito nella presentazione di 72 immagini suddivise in tre categorie in base alla valenza: 24 piacevoli (ad esempio, coppie erotiche o sport), 24 spiacevoli (ad esempio, aggressioni) e 24 neutre (ad esempio, volti neutri o oggetti domestici). Gli stimoli sono stati selezionati dall'International Affective Picture System (IAPS; Lang, Bradley & Cuthbert, 2008), una raccolta standardizzata di foto validate per valenza e arousal, allo scopo di indurre in modo coerente degli specifici stati emozionali in risposta alla visione di queste in contesti sperimentali. Sono state scelte immagini piacevoli e spiacevoli con lo stesso livello di arousal, in base alle valutazioni normative (spiacevoli: $6,5 \pm 0,5$; piacevoli: $6,5 \pm 0,4$; $p = .92$), che sono risultate significativamente più alte rispetto all'arousal valutato per le immagini neutre ($2,9 \pm 0,7$; tutti i $p < .001$). Le immagini sono state presentate con ordine random, ognuna per una durata di 6000 ms, con un intervallo (ITI) randomizzato di 6000, 7000 o 8000 ms.

3.2.3 Procedura sperimentale

La procedura ha previsto, per prima cosa, la raccolta delle informazioni sociodemografiche dei partecipanti in una scheda anamnestica. Sono stati poi fatti accomodare su una poltrona e si è proceduto con l'applicazione degli elettrodi per l'EOG e la cuffia per l'EEG.

La registrazione del segnale è cominciata con una sessione di *resting state* della durata di tre minuti. Per evitare artefatti, è stato chiesto ai partecipanti di rimanere rilassati e fermi

il più possibile per l'intera durata della registrazione, cercando di non incrociare gambe e braccia, di respirare normalmente e di mantenere lo sguardo sulla croce di fissazione presentata sul monitor del computer.

Dopo la registrazione della *baseline*, la sessione sperimentale ha previsto il compito di visione passiva di immagini a contenuto emozionale. Ai partecipanti è stata data l'istruzione di mantenere lo sguardo fisso sul monitor durante l'osservazione passiva degli stimoli emotigeni, cercando di muoversi il meno possibile.

Una volta terminato, è stato presentato ai partecipanti un sotto-campione di 36 immagini osservate durante il compito di visione passiva, per ognuna delle quali è stato loro richiesto di esprimere su una scala da 1 a 9 una valutazione self-report in merito al grado percepito di *valenza*, tra spiacevolezza e piacevolezza, *arousal*, tra calma e attivazione, e *dominanza*, tra mancanza di controllo e controllo, tramite il *Self Assessment Manikin (SAM)*; Bradley & Lang, 1994). Esso si compone di una scala di valori espressi attraverso 5 figure, ognuna delle quali fornisce una rappresentazione visiva delle manifestazioni fisiche comunemente percepite parallelamente all'esperienza emotiva (figura 3.1). Il partecipante può scegliere uno qualsiasi dei 9 punti di valutazione per ciascuna dimensione.

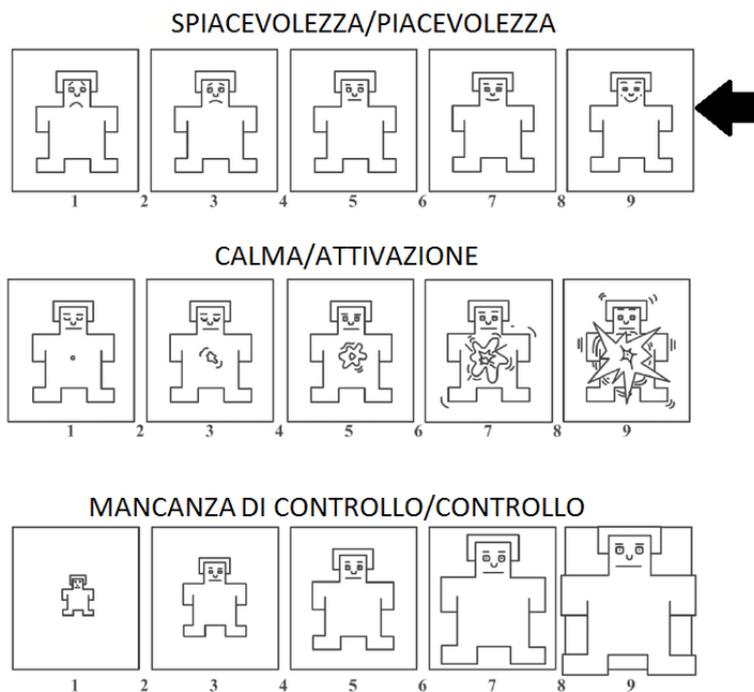


Figura 3.1 Self Assessment Manikin (SAM) per la valutazione di valenza, arousal e dominanza autopercepita (Bradley & Lang, 1994).

3.2.4 Analisi dei dati

3.2.4.1 Preprocessing e analisi ERPs

Il pre-processamento del segnale elettroencefalografico è stato eseguito su EEGLAB toolbox (Delorme & Makeig, 2004), mentre l'*epocaggio* e l'*averaging*, per estrarre i potenziali evento-relati (ERPs), sono stati effettuati su ERPLAB toolbox (Lopez-Calderon & Luck, 2014).

Il segnale EEG è stato sottocampionato a 500 Hz e sono stati scelti come siti di riferimento offline gli elettrodi posti sulle ossa mastoidi. Il segnale è stato filtrato offline con un filtro passa-banda di 0,3-30 Hz ed è stato corretto manualmente dagli artefatti oculari (*blink*) tramite l'Analisi delle Componenti Indipendenti (ICA; figura 3.2).

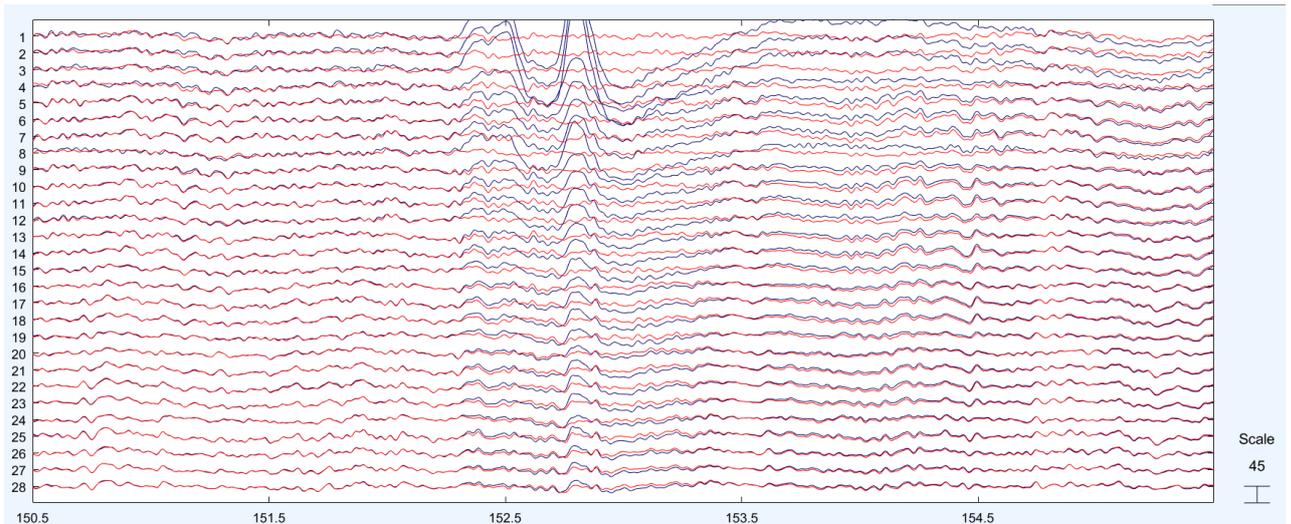


Figura 3.2 In blu, esempio di segnale elettroencefalografico a 28 canali che presenta un artefatto oculare (blink). In rosso, correzione dell'artefatto tramite rimozione della componente artefattuale in seguito all'ICA.

Solitamente, durante la registrazione dell'EEG vengono rilevate anche componenti artefattuali associate principalmente a movimenti oculari, tensione muscolare, e interferenze della corrente di rete. L'ICA è un algoritmo che permette di decomporre il segnale in sottocomponenti statisticamente indipendenti, in modo tale da isolare e rimuovere le componenti associate a sorgenti non neurali che influenzano il segnale elettroencefalografico. Il segnale viene così scomposto in un numero di componenti indipendenti, ciascuna delle quali descrive una percentuale di varianza nella registrazione EEG (figura 3.3).

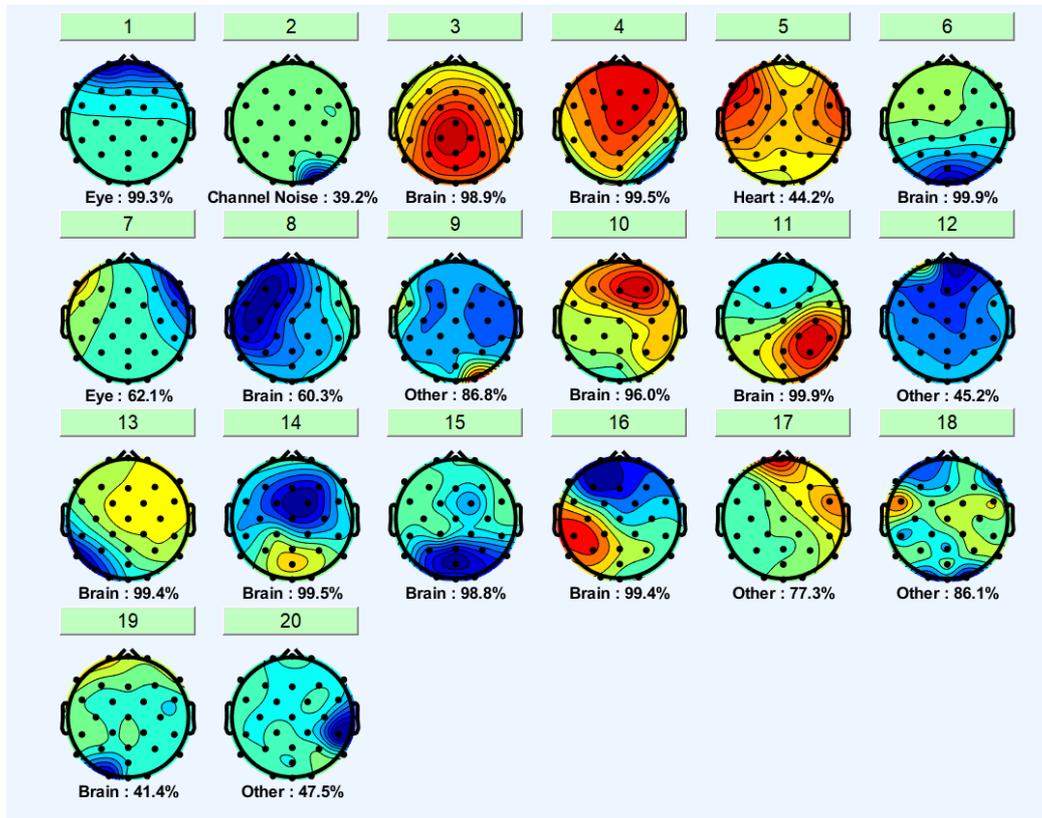


Figura 3.3 Applicando la decomposizione ICA ai dati EEG sono state restituite 20 componenti indipendenti per soggetto, ognuna descritta da una mappa topografica. Nell'immagine presentata, le componenti rientrano nelle categorie di artefatti oculari (IC 1 e 7), fonti cerebrali corticali (IC 3, 4, 6, 8, 10, 11, 13, 14, 15, 16 e 19), artefatti di impulso cardiaco (IC 5), artefatti esterni di cui elettrodo difettoso (IC 2) e componenti di origine sconosciuta (IC 9, 12, 17, 18, e 20).

Ognuna di queste è associata ad una mappa topografica che descrive la distribuzione del potenziale elettrico sullo scalpo, mostrando il peso con cui la componente contribuisce al potenziale registrato in ogni elettrodo (Onton et al., 2006; figure 3.4 e 3.5).

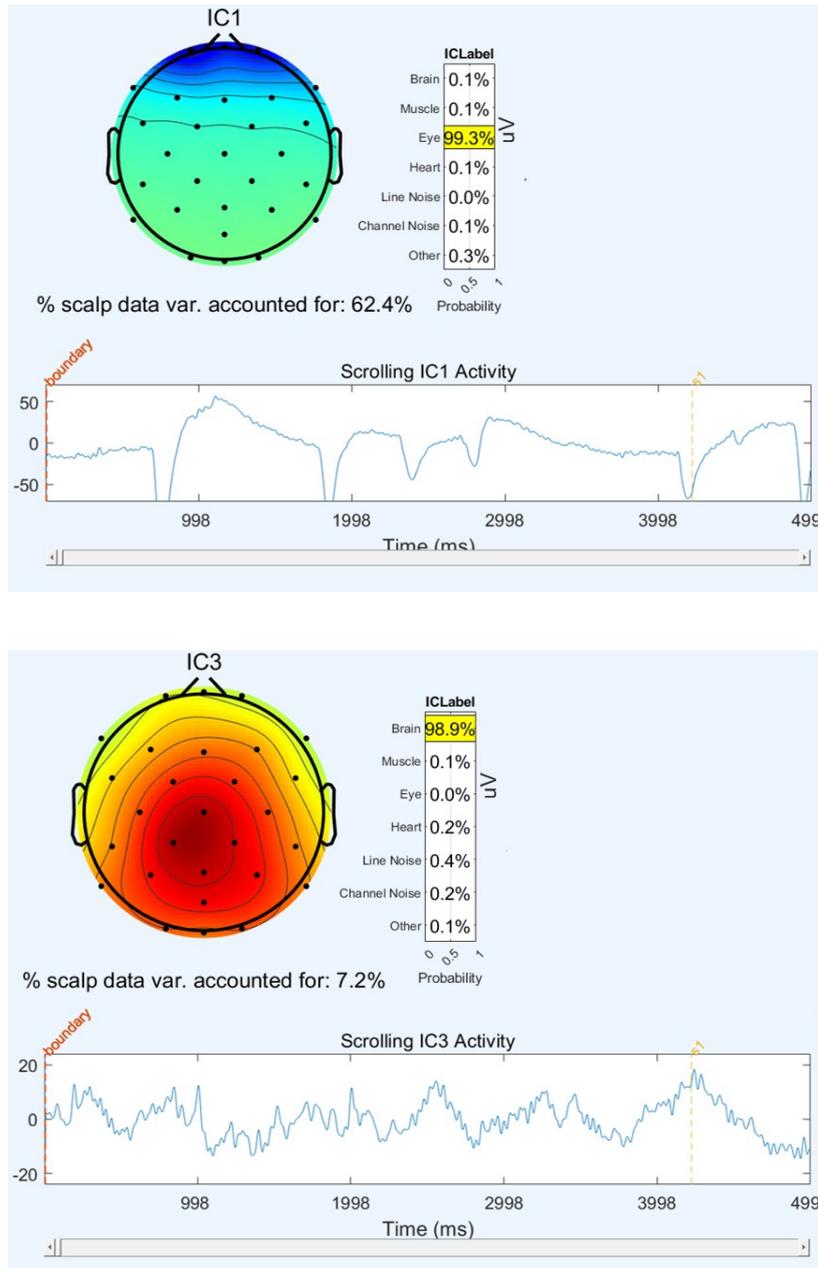


Figure 3.4 e 3.5 Esempi di componenti indipendenti. In alto: componente artefattuale di tipo oculare (blink), localizzata nella parte anteriore dello scalpo. A lato è possibile visualizzare l'artefatto all'interno del tracciato elettroencefalografico, caratterizzato da ripetuti picchi rivolti verso il basso. In basso: componente di attività cerebrale, localizzata nelle aree parietali. A lato è mostrato il tracciato elettroencefalografico dell'attività cerebrale rilevata.

Tramite il software ERPLAB, l'EEG è stato poi segmentato in 72 epoche da 6000 ms, da 3000 ms prima della comparsa dello stimolo fino a 3000 ms successivi, ognuna delle quali

è stata corretta rispetto alla *baseline* sottraendo il voltaggio medio registrato prima della presentazione dello stimolo tra -250 ms e -50 ms. Le epoche sono state quindi controllate visivamente per verificare l'assenza di artefatti (blink, movimenti oculari e altri) ed è stata esclusa ogni epoca contenente eventuali artefatti residui superiori a $\pm 70 \mu\text{V}$ (picco-picco). Considerando il criterio di esclusione a priori dei soggetti per cui veniva rigettato più del 50% di prove nel tracciato EEG, non sono stati esclusi partecipanti. Gli ERPs sono stati calcolati tramite l'*average* delle epoche EEG separatamente per ogni partecipante e condizione emozionale (immagini piacevoli, spiacevoli e neutre). In base alle evidenze sul substrato neurale dell'elaborazione di immagini affettive, che genera potenziali positivi tardivi più ampi nei siti sensoriali centro-parietali rispetto all'elaborazione di immagini neutre (Sabatinelli et al., 2007, 2013; Schupp et al., 2004; Olofsson et al., 2008), per analizzare il LPP, è stata calcolata l'ampiezza media nella finestra temporale di 400-650 ms e sono stati selezionati i canali CP5, CP1, CP2, CP6, P7, P3, Pz, P4, P8, POz (figura 3.6).

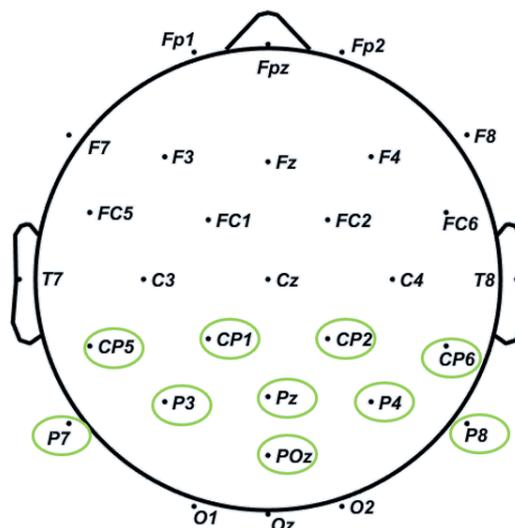


Figura 3.6 Canali EEG centro-parietali selezionati per l'analisi dell'ampiezza media del LPP.

3.2.4.2 Analisi statistica

Le analisi statistiche sono state condotte con il software R-Studio (RStudio Team, 2020).

In primo luogo, sono stati condotti il test t di Student e il test chi quadrato (χ^2) tra le variabili sociodemografiche dei partecipanti per indagare l'esistenza di differenze significative tra gruppo sperimentale e di controllo (tabella 3.2). Il t -test è stato utilizzato per confrontare le medie di età, scolarità, BMI e ore di sonno a notte tra i due gruppi, mentre le variabili categoriali, quali genere, abitudine al fumo e consumo di alcol, hanno previsto l'uso del chi quadro.

Relativamente alle analisi dei dati EEG, avendo sottoposto i due gruppi di partecipanti a tre condizioni sperimentali (visione passiva di immagini emotive a contenuto piacevole, spiacevole e neutro), è stato utilizzato un *modello di regressione lineare multiplo*, che ha permesso di analizzare le differenze in termini di ampiezza del LPP tra i due gruppi per ogni condizione. Nello specifico, il modello prevedeva come variabile dipendente l'*ampiezza media del picco del LPP* in risposta agli stimoli emozionali e come variabili indipendenti i fattori:

- *Gruppo* (gruppo D con sintomi depressivi e gruppo C di controllo);
- *Condizione emozionale degli stimoli* (stimoli piacevoli, stimoli neutri e stimoli spiacevoli).

È stato utilizzato un disegno fattoriale di tipo 3×2 e sono stati esaminati gli effetti principali di ciascuno dei due fattori sulla variabile dipendente e gli effetti di interazione tra queste variabili (tabella 3.3).

3.3 Risultati

Dalle analisi statistiche (test t di Student e χ^2) condotte sulle variabili sociodemografiche del campione studiato (tabella 3.2), non è stata rilevata alcuna differenza significativa tra i due gruppi di partecipanti ($p > .05$).

		Gruppo con sintomi depressivi	Gruppo di controllo	t / χ^2	p
Età, M (\pmDS)		22,6 (\pm 2,31)	23,2 (\pm 2,57)	.55	.59
Scolarità, M (\pmDS)		15,8 (\pm 1,81)	16,4 (\pm 1,42)	.82	.42
BMI, M (\pmDS)		22,7 (\pm 4,27)	21,2 (\pm 1,78)	-1.03	.32
Genere (N, %)	Femmine	8 (80%)	7 (70%)	.27	.61
	Maschi	2 (20%)	3 (30%)		
Fumo (N, %)	Si	5 (50%)	3 (30%)	.83	.36
	No	5 (50%)	7 (70%)		
Alcol (N, %)	Si	6 (60%)	8 (80%)	.95	.33
	No	4 (40%)	2 (20%)		
Media ore di sonno a notte, M (\pmDS)		7,3 (\pm 0,58)	7,35 (\pm 0,47)	.21	.84

Tabella 3.2 Analisi statistiche (t -test e chi quadro) sui dati sociodemografici del campione di partecipanti.

L'analisi di regressione ha mostrato che sia il confronto *stimoli emotigeni negativi – stimoli neutri* ($b=2.07, p<.000$), sia il confronto *stimoli emotigeni positivi – stimoli neutri* ($b=3.93, p<.000$) sono risultati statisticamente significativi. L'ampiezza media del picco del LPP per entrambi i gruppi era maggiore in risposta a stimoli piacevoli e spiacevoli rispetto ai neutri.

La regressione non ha mostrato l'effetto del fattore *gruppo* ($b=-0.12, p=0.75$).

Dalle analisi di interazione dei fattori *condizione emotionale* e *gruppo* sull'ampiezza del LPP, per la condizione *stimoli negativi* × *gruppo D* non è stato riscontrato alcun effetto significativo ($b=-0.32$, $p=0.53$), mentre, per la condizione *stimoli positivi* × *gruppo D*, la regressione si è rivelata statisticamente significativa ($b=-1.52$, $p=0.00$) (tabella 3.3, figure 3.7 e 3.8).

	<i>b</i>	Errore Standard	<i>t</i>	<i>p</i>	
(Intercetta)	- 0.45	0.26	- 1.72	0.086	
Stimoli negativi	2.07	0.37	5.64	0.000	**
Stimoli positivi	3.93	0.37	10.71	0.000	**
Gruppo D	- 0.12	0.37	- 0.32	0.75	
Stimoli negativi × Gruppo D	- 0.32	0.52	- 0.62	0.53	
Stimoli positivi × Gruppo D	- 1.52	0.52	- 2.93	0.004	*

Tabella 3.3 Risultati del modello di regressione lineare. “**Stimoli negativi**”: stimoli emotigeni negativi – stimoli neutri; “**Stimoli positivi**”: stimoli emotigeni positivi – stimoli neutri; “**Gruppo D**”: gruppo sperimentale con sintomi depressivi – gruppo di controllo; “**Stimoli negativi** × **gruppo D**”: interazione tra le condizioni “stimoli negativi” e “gruppo sperimentale con sintomi depressivi”; “**Stimoli positivi** × **gruppo D**”: interazione tra le condizioni “stimoli positivi” e “gruppo sperimentale con sintomi depressivi”. Gli asterischi a destra della tabella indicano la significatività dei coefficienti: ** = $p\text{-value}<0.000$; * = $p\text{-value}<0.01$.

Il modello generale di regressione lineare multipla è risultato statisticamente significativo [$F_{(5,594)}=34,63$, $p<.000$], con una buona potenza descrittiva ($R^2=0.23$).

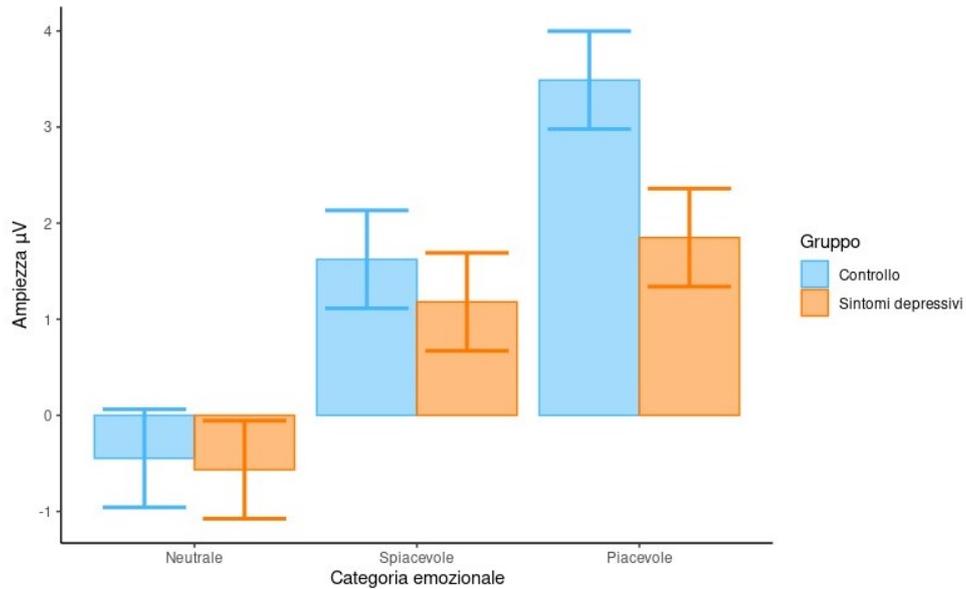


Figura 3.7 Grafico dell'effetto di interazione tra le variabili Condizione emozionale e Gruppo (condizione emozionale \times gruppo). Il confronto tra i due gruppi risulta statisticamente significativo per la condizione di stimoli piacevoli.

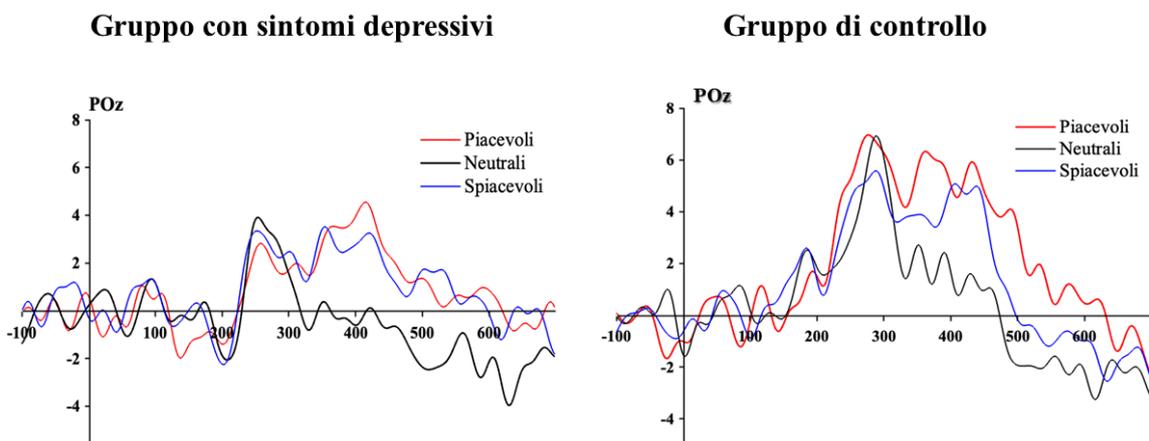


Figura 3.8 Grand-average delle forme d'onda del LPP registrato in POz, in risposta agli stimoli piacevoli, spiacevoli e neutri nel gruppo con sintomatologia depressiva e nel gruppo di controllo. Nell'asse delle ascisse è stato riportato il tempo in ms, dove lo zero corrisponde alla presentazione dello stimolo, nell'asse delle ordinate è stata riportata l'ampiezza (μV).

3.4 Discussione e conclusioni

La depressione si configura come un disturbo eterogeneo, che si manifesta con entità cliniche differenti, sebbene sovrapponibili, ed è stato ampiamente dimostrato come influisca enormemente sulla salute fisica e psicologica e sul funzionamento dell'individuo nella vita quotidiana. Considerata la sua diffusione e l'entità del suo impatto sia sul piano personale che su quello sociale, è di fondamentale importanza continuare ad approfondire la conoscenza di questo disturbo, al fine di consentirne una valutazione più accurata che possa anche aprire la strada a nuovi trattamenti a misura del singolo paziente. Secondo l'attuale sistema diagnostico psichiatrico, che si basa sull'esperienza soggettiva degli individui e si fonda su una classificazione categoriale dei vari disturbi, valutazione e trattamento si rivelano inquadrati all'interno di una struttura specifica per il disturbo delimitata da netti confini. Il progetto RDoC, soffermandosi sulla complessità e l'eterogeneità delle manifestazioni psicofisiologiche individuali, cerca di superare i limiti delle attuali strategie diagnostiche proponendo un approccio valutativo basato su molteplici unità di analisi e che faccia uso di variabili oggettive, tra cui le misure neurobiologiche. Identificare, infatti, i meccanismi psicofisiologici che possono essere coinvolti nell'insorgenza e nel mantenimento dei sintomi patologici risulta rilevante per prevenire e trattare i vari disturbi.

Il presente studio vuole fornire un ulteriore contributo in questa direzione, nello specifico, si pone l'obiettivo di indagare i processi neurofisiologici alla base dell'alterata elaborazione dell'informazione emotiva riscontrata nella depressione tramite l'utilizzo del Potenziale evento-relato Positivo Tardivo (Late Positive Potential, LPP), rappresentativo dei processi affettivo-motivazionali alla base della risposta a stimoli emotigeni (Hajcak et al., 2009).

In accordo con quanto riscontrato in letteratura rispetto alla risposta a stimoli emotivamente salienti, è stata rilevata un'ampiezza media del picco del LPP maggiore per le immagini piacevoli e spiacevoli rispetto alle immagini neutre, a prescindere dal gruppo di partecipanti. L'ampiezza del LPP varia in funzione della significatività dello stimolo (Bradley et al., 2007), dunque, la risposta neurale misurata a fronte dell'immagine presentata, riflette l'attivazione dei sistemi motivazionali appetitivo o avversivo sottostanti alla disposizione all'azione (Bradley et al., 2009). Questi si attivano sulla base dei due parametri di *valenza* e *intensità* che definiscono gli eventi, per cui gli stimoli valutati come emotivamente salienti, sia a valenza positiva che negativa, attivano i sistemi motivazionali di riferimento con i conseguenti comportamenti di approccio o allontanamento, a differenza degli eventi emotivamente neutri per i quali l'attivazione motivazionale è minima o nulla, comportando una scarsa mobilitazione di energia e una debole tendenza all'azione.

In linea con la prima ipotesi di questa ricerca, formulata sulla base di risultati precedenti (Foti et al., 2010; MacNamara et al., 2016; Weinberg et al., 2016), è stato rilevato che gli individui con sintomatologia depressiva presentano una riduzione dell'ampiezza del picco del LPP in risposta a stimoli emotivamente piacevoli contrariamente agli individui senza sintomi depressivi. Questo risultato è in accordo con l'ipotesi dell'iposensibilità agli stimoli emotivi positivi (Blysmá et al., 2008), la quale presuppone una relazione tra la sintomatologia depressiva e una ridotta attivazione del sistema motivazionale appetitivo, che si traduce in una minore reattività agli stimoli piacevoli. La ridotta ampiezza del LPP corrisponderebbe ad una minore allocazione di risorse cognitive verso stimoli piacevoli emotivamente salienti (Weinberg et al., 2016). Questo risultato rispecchia una delle caratteristiche principali della condizione depressiva, ovvero la

sintomatologia anedonica, definita dalla scarsa capacità di provare piacere in risposta a stimoli gratificanti. Altri sintomi tipici della depressione possono essere interpretabili come indicativi di una carente motivazione appetitiva, come il ritardo psicomotorio, il senso di affaticamento e l'apatia, in termini di una ridotta reattività e mobilitazione di risorse energetiche verso gli aspetti positivi e gratificanti dell'ambiente (Rottenberg et al., 2005). In riferimento al progetto RDoC, la diminuzione della reattività ai contenuti piacevoli si allinea con la matrice del sistema di valenza positiva e questo risultato sostiene l'ipotesi che una ridotta attivazione dei sistemi a valenza positiva possa essere una caratteristica distintiva che contribuisce al generarsi e al mantenimento dei sintomi depressivi (Nusslock et al., 2015).

Analizzando, invece, la risposta agli stimoli spiacevoli nel gruppo sperimentale con sintomatologia depressiva, ci si aspettava una riduzione dell'ampiezza del picco del LPP rispetto al gruppo di controllo. Quest'ipotesi non è stata confermata, in quanto non è stata riscontrata una significativa riduzione dell'ampiezza del LPP a fronte di stimoli negativi nel gruppo con sintomi depressivi rispetto al gruppo di controllo, come invece previsto dal modello dell'Insensibilità al contesto emotivo (ECI; Rottenberg, 2007), che sostiene che individui con depressione presentano una reattività emotiva ridotta nei confronti di tutti gli stimoli emotivamente salienti indipendentemente dalla loro valenza positiva o negativa. Tuttavia, è importante notare che l'assenza di differenze tra i due gruppi di partecipanti nell'ampiezza del LPP in risposta a tale categoria di stimoli risulta incompatibile anche con l'ipotesi dell'ipersensibilità a stimoli spiacevoli (Bylsma et al., 2008), secondo la quale la deflessione dell'umore tipica della condizione depressiva contribuisce a potenziare la reattività al contesto emotivo negativo rendendo gli individui depressi inclini a prestare attenzione selettivamente agli stimoli negativi. Questo risultato

è in linea con gran parte degli studi riportati in letteratura che non hanno riscontrato un potenziamento nella risposta all'elaborazione di materiale spiacevole.

Lo studio di condizioni subcliniche rappresenta un approccio vantaggioso, in quanto permette di rilevare le misure psicofisiologiche senza il rischio di incorrere in alterazioni prodotte dall'uso di farmaci antidepressivi o dalla cronicizzazione del disturbo, e inoltre, è utile per studiare i fattori di vulnerabilità allo sviluppo della patologia. In questa direzione, poiché la ricerca è stata condotta su un campione di partecipanti che presentava tratti depressivi in forma subclinica, si potrebbe ipotizzare che tale modalità atipica di elaborazione emozionale degli stimoli affettivi piacevoli possa funzionare da biomarcatore in grado di indentificare precocemente il rischio depressivo, all'interno di una valutazione clinica multidimensionale. A sostenere la ragionevolezza di tale ipotesi, i risultati di questo studio sono coerenti con quelli emersi da un recente studio di Moretta et al. (2021) su individui con depressione subclinica, o disforia, una condizione caratterizzata da sintomi depressivi elevati che non soddisfano i criteri per una diagnosi formale di disturbo depressivo maggiore o persistente. In merito, sono necessari ulteriori studi futuri per esplorare se tali pattern psicofisiologici atipici caratterizzino anche altre popolazioni con un rischio più elevato di sviluppare depressione, come, ad esempio, individui in remissione e individui con familiarità. Tuttavia, solo una valutazione longitudinale potrà essere in grado di stabilire pienamente se le evidenze psicofisiologiche riportate possano essere considerate come dei biomarcatori legati allo sviluppo della depressione clinica.

Sebbene nel presente studio siano emersi dei risultati statisticamente significativi, i limiti relativi al campione preso in esame non ne consentono la generalizzazione dei risultati. Infatti, il numero preponderante di partecipanti appartenenti al sesso femminile potrebbe

non consentire la generalizzazione dei risultati ad una popolazione maschile, ed inoltre, data la ridotta numerosità del campione, per poter confermare l'ipotesi è necessario progettare studi futuri più ampi. Un'ulteriore considerazione da riportare riguarda il paradigma utilizzato; sebbene, infatti, il paradigma di visione passiva di immagini a contenuto emozionale sia largamente impiegato per studiare i processi di elaborazione emotiva, esso riflette prevalentemente una cattura dell'attenzione automatica a fronte di stimoli visivi emotivi. Essendo stato messo in luce che il LPP è anche sensibile alle manipolazioni top-down dell'attenzione diretta verso gli aspetti eccitanti di tali stimoli (Hajcak et al. 2009), studi futuri sulla depressione clinica o subclinica potrebbero indagare anche il ruolo della regolazione emotiva e i suoi effetti di modulazione sul LPP, attraverso compiti di visione attiva di immagini con attenzione diretta, ad esempio, utilizzando strategie di regolazione emozionale. È stato infatti dimostrato che, istruendo i partecipanti a prestare attenzione alle caratteristiche emotivamente salienti di alcune immagini a valenza negativa, l'ampiezza del LPP risultava attenuata rispetto a quella rilevata durante il compito di visione passiva (Hajcak et al., 2009), ciò concorda con altri risultati riportati in letteratura che suggeriscono che l'uso di strategie di regolazione emotiva riduce l'ampiezza del LPP (Hajcak et al., 2006; Hajcak & Nieuwenhuis, 2006; Dunning & Hajcak, 2009; Foti & Hajcak, 2008).

In conclusione, i risultati di questo studio suggeriscono che individui con sintomatologia depressiva subclinica siano caratterizzati da una ridotta allocazione di risorse motivazionali verso le informazioni piacevoli, ma non verso quelle spiacevoli. Si potrebbe ipotizzare che i sintomi depressivi, con particolare riferimento all'anedonia e alle manifestazioni comportamentali ad essa associate, siano definiti da una scarsa

attivazione del sistema motivazionale appetitivo o, in termini di matrice RDoC, del sistema di valenza positiva.

In riferimento alle implicazioni cliniche che può avere la ricerca sui biomarcatori che rivelano i meccanismi fisiopatologici, potrebbe essere valido intervenire nella depressione proprio su questi aspetti disfunzionali emersi nell'elaborazione degli stimoli piacevoli.

BIBLIOGRAFIA

- Akar, S. A., Kara, S., Agambayev, S., & Bilgiç, V. (2015, August). Nonlinear analysis of EEG in major depression with fractal dimensions. In 2015 37th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC) (pp. 7410-7413). IEEE.
- Allen, J. J., & Cohen, M. X. (2010). Deconstructing the “resting” state: exploring the temporal dynamics of frontal alpha asymmetry as an endophenotype for depression. *Frontiers in human neuroscience*, 4, 232.
- Allen, J. J., & Reznik, S. J. (2015). Frontal EEG asymmetry as a promising marker of depression vulnerability: Summary and methodological considerations. *Current opinion in psychology*, 4, 93-97.
- Allen, J. J., Urry, H. L., Hitt, S. K., & Coan, J. A. (2004). The stability of resting frontal electroencephalographic asymmetry in depression. *Psychophysiology*, 41(2), 269-280.
- Allen, N. B., Trinder, J., & Brennan, C. (1999). Affective startle modulation in clinical depression: Preliminary findings. *Biological psychiatry*, 46(4), 542-550.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (5th ed.). Washington, D.C.
- Ancy, J., Gangadhar, B. N., & Janakiramaiah, N. (1996). ‘Normal’P300 amplitude predicts rapid response to ECT in melancholia. *Journal of affective disorders*, 41(3), 211-215.
- Asada, H., Fukuda, Y., Tsunoda, S., Yamaguchi, M., & Tonoike, M. (1999). Frontal midline theta rhythms reflect alternative activation of prefrontal cortex and anterior cingulate cortex in humans. *Neuroscience letters*, 274(1), 29-32.
- Ashton, C. H., Marshall, E. F., Hassanyeh, F., Marsh, V. R., & Wright-Honari, S. (1994). Biological correlates of deliberate self-harm behaviour: a study of electroencephalographic, biochemical and psychological variables in parasuicide. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 90(5), 316-323.
- Bareš, M., Nestrašil, I., & Rektor, I. (2007). The effect of response type (motor output versus mental counting) on the intracerebral distribution of the slow cortical potentials in an externally cued (CNV) paradigm. *Brain research bulletin*, 71(4), 428-435.
- Başar-Eroglu, C., Başar, E., Demiralp, T., & Schürmann, M. (1992). P300-response: Possible psychophysiological correlates in delta and theta frequency channels: A review. *International Journal of Psychophysiology*, 13(2), 161–179.

- Bech, P., & Rafaelsen, O. J. (1980). The use of rating scales exemplified by a comparison of the Hamilton and the Bech-Rafaelsen Melancholia Scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 62(S285), 128-132.
- Beck, A. T. (1967). *Depression: Clinical, experimental, and theoretical aspects*. New York: Harper & Row.
- Beck, A. T. (1976). *Cognitive therapy and the emotional disorders*. International Universities Press.
- Beck, A. T. (1986). Hopelessness as a predictor of eventual suicide. *Annals of the New York Academy of sciences*, 487(1), 90-96.
- Beck, A. T., & Steer, R. A. (1990). *Manual for the Beck anxiety inventory*. San Antonio, TX: Psychological Corporation.
- Beck, A. T., Steer, R. A., & Brown, G. (1996). *Beck depression inventory–II*. Psychological assessment.
- Belden, A. C., Irvin, K., Hajcak, G., Kappenman, E. S., Kelly, D., Karlow, S., ... & Barch, D. M. (2016). Neural correlates of reward processing in depressed and healthy preschool-age children. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 55(12), 1081-1089.
- Benau, E. M., Hill, K. E., Atchley, R. A., O'Hare, A. J., Gibson, L. J., Hajcak, G., ... & Foti, D. (2019). Increased neural sensitivity to self-relevant stimuli in major depressive disorder. *Psychophysiology*, 56(7), e13345.
- Benning, S. D., & Ait Oumeziane, B. (2017). Reduced positive emotion and underarousal are uniquely associated with subclinical depression symptoms: Evidence from psychophysiology, self-report, and symptom clusters. *Psychophysiology*, 54(7), 1010-1030.
- Biomarkers Definitions Working Group. (2001). Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 69(3), 89–95.
- Birbaumer, N., Elbert, T., Canavan, A. G., & Rockstroh, B. (1990). Slow potentials of the cerebral cortex and behavior. *Physiological reviews*, 70(1), 1-41.
- Black, F. W. (1975). Unilateral brain lesions and MMPI performance: A preliminary study. *Perceptual and Motor Skills*, 40(1), 87-93.
- Blackburn, I. M., Roxborough, H. M., Muir, W. J., Glabus, M., & Blackwood, D. H. R. (1990). Perceptual and physiological dysfunction in depression. *Psychological Medicine*, 20(1), 95-103.

- Bradley M. M. (2009). Natural selective attention: orienting and emotion. *Psychophysiology*, 46(1), 1–11.
- Bradley, M. M., & Lang, P. J. (1994). Measuring emotion: the self-assessment manikin and the semantic differential. *Journal of behavior therapy and experimental psychiatry*, 25(1), 49-59.
- Bradley, M. M., Hamby, S., Löw, A., & Lang, P. J. (2007). Brain potentials in perception: picture complexity and emotional arousal. *Psychophysiology*, 44(3), 364-373.
- Bradley, Margaret M.; Codispoti, M.; Cuthbert, Bruce N.; Lang, Peter J. (2001). Emotion and motivation I: Defensive and appetitive reactions in picture processing. *Emotion*, 1(3), 276–298.
- Brattico, E. (2006). Cortical processing of musical pitch as reflected by behavioural and electrophysiological evidence.
- Bruder, G. E., Kropfmann, C. J., Kayser, J., Stewart, J. W., McGrath, P. J., & Tenke, C. E. (2009). Reduced brain responses to novel sounds in depression: P3 findings in a novelty oddball task. *Psychiatry Research*, 170(2-3), 218-223.
- Bruder, G. E., Tenke, C. E., Warner, V., Nomura, Y., Grillon, C., Hille, J., ... & Weissman, M. M. (2005). Electroencephalographic measures of regional hemispheric activity in offspring at risk for depressive disorders. *Biological psychiatry*, 57(4), 328-335.
- Bruder, G. E., Towey, J. P., Stewart, J. W., Friedman, D., Tenke, C., & Quitkin, F. M. (1991). Event-related potentials in depression: influence of task, stimulus hemifield and clinical features on P3 latency. *Biological Psychiatry*, 30(3), 233-246.
- Bylsma, L. M., Morris, B. H., & Rottenberg, J. (2008). A meta-analysis of emotional reactivity in major depressive disorder. *Clinical Psychology Review*, 28, 676–691.
- Cacioppo, J. T., Crites, S. L., Gardner, W. L., & Berntson, G. G. (1994). Bioelectrical echoes from evaluative categorizations: I. A late positive brain potential that varies as a function of trait negativity and extremity. *Journal of personality and social psychology*, 67(1), 115.
- Carlson, J. M., Foti, D., Mujica-Parodi, L. R., Harmon-Jones, E., & Hajcak, G. (2011). Ventral striatal and medial prefrontal BOLD activation is correlated with reward-related electrocortical activity: A combined ERP and fMRI study. *NeuroImage*, 57, 1608–1616.
- Carver, C. S., & White, T. L. (1994). Behavioral inhibition, behavioral activation, and affective responses to impending reward and punishment: the BIS/BAS scales. *Journal of personality and social psychology*, 67(2), 319.

- Clark, D. A., & Beck, A. T. (2010). Cognitive theory and therapy of anxiety and depression: convergence with neurobiological findings. *Trends in cognitive sciences*, 14(9), 418–424.
- Coan, J. A., & Allen, J. J. (2003). Frontal EEG asymmetry and the behavioral activation and inhibition systems. *Psychophysiology*, 40(1), 106-114.
- Coan, J. A., & Allen, J. J. (2004). Frontal EEG asymmetry as a moderator and mediator of emotion. *Biological psychology*, 67(1-2), 7-50.
- Coan, J. A., Allen, J. J., & McKnight, P. E. (2006). A capability model of individual differences in frontal EEG asymmetry. *Biological psychology*, 72(2), 198-207.
- Connell, A. M., & Goodman, S. H. (2002). The association between psychopathology in fathers versus mothers and children's internalizing and externalizing behavior problems: a meta-analysis. *Psychological bulletin*, 128(5), 746.
- Cooney, R. E., Joormann, J., Eugène, F., Dennis, E. L., & Gotlib, I. H. (2010). Neural correlates of rumination in depression. *Cognitive, affective & behavioral neuroscience*, 10(4), 470–478.
- Crowley, K. E., & Colrain, I. M. (2004). A review of the evidence for P2 being an independent component process: age, sleep and modality. *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 115(4), 732–744.
- Cuthbert, B. N., Schupp, H. T., Bradley, M. M., Birbaumer, N., & Lang, P. J. (2000). Brain potentials in affective picture processing: covariation with autonomic arousal and affective report. *Biological psychology*, 52(2), 95-111.
- Cuthbert, Bruce N. (2014). The RDoC framework: facilitating transition from ICD/DSM to dimensional approaches that integrate neuroscience and psychopathology. *World Psychiatry*, 13(1), 28–35.
- Damborská, A., Honzírková, E., Barteček, R., Hořínková, J., Fedorová, S., Ondruš, Š., ... & Rubega, M. (2020). Altered directed functional connectivity of the right amygdala in depression: High-density EEG study. *Scientific reports*, 10(1), 1-14.
- Davidson, R. J. (1992). Anterior cerebral asymmetry and the nature of emotion. *Brain and cognition*, 20(1), 125-151.
- Davidson, R. J. (1998). Affective style and affective disorders: Perspectives from affective neuroscience. *Cognition & emotion*, 12(3), 307-330.
- Davidson, R. J., Pizzagalli, D. A., & Nitschke, J. B. (2009). Representation and regulation of emotion in depression: Perspectives from affective neuroscience. In I. H. Gotlib & C. L. Hammen (Eds.), *Handbook of depression* (pp. 218–248). The Guilford Press.

- Dawson, G., Frey, K., Panagiotides, H., Yamada, E., Hessler, D., & Osterling, J. (1999). Infants of depressed mothers exhibit atypical frontal electrical brain activity during interactions with mother and with a familiar, nondepressed adult. *Child Development*, 70(5), 1058-1066.
- De Cesarei, A., & Codispoti, M. (2011). Affective modulation of the LPP and α -ERD during picture viewing. *Psychophysiology*, 48(10), 1397–1404.
- Debener, S., Beauducel, A., Nessler, D., Brocke, B., Heilemann, H., & Kayser, J. (2000). Is resting anterior EEG alpha asymmetry a trait marker for depression?. *Neuropsychobiology*, 41(1), 31-37.
- Deldin, P. J., Keller, J., Gergen, J. A., & Miller, G. A. (2001). Cognitive bias and emotion in neuropsychological models of depression. *Cognition & Emotion*, 15(6), 787-802.
- Delorme, A., & Makeig, S. (2004). EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *Journal of neuroscience methods*, 134(1), 9-21.
- Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. Geneva: World Health Organization; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
- Dombrovski, A. Y., Clark, L., Siegle, G. J., Butters, M. A., Ichikawa, N., Sahakian, B. J., & Szanto, K. (2010). Reward/Punishment reversal learning in older suicide attempters. *The American Journal of Psychiatry*, 167, 699 –707.
- Dougherty, L. R., Klein, D. N., Durbin, C. E., Hayden, E. P., & Olino, T. M. (2010). Temperamental positive and negative emotionality and children's depressive symptoms: A longitudinal prospective study from age three to age ten. *Journal of Social and Clinical Psychology*, 29(4), 462-488.
- Dunning, J. P., & Hajcak, G. (2009). See no evil: Directing visual attention within unpleasant images modulates the electrocortical response. *Psychophysiology*, 46(1), 28-33.
- Ekman, P. (1999). Basic emotions. *Handbook of cognition and emotion*, 98(45-60), 16.
- Ellis, A. J., Beevers, C. G., & Wells, T. T. (2009). Emotional dysregulation in dysphoria: Support for emotion context insensitivity in response to performance-based feedback. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 40(3), 443-454.
- Fabiani, M., Gratton, G., & Federmeier, K. (2007). Event-Related Brain Potentials: Methods, Theory, and Applications. In J. Cacioppo, L. Tassinary, & G. Berntson (Eds.), *Handbook of Psychophysiology* (pp. 85-119). Cambridge: Cambridge University Press.
- Fava, M., & Kendler, K. S. (2000). Major depressive disorder. *Neuron*, 28(2), 335–341.

- Fee, C., Banasr, M., & Sibille, E. (2017). Somatostatin-Positive Gamma-Aminobutyric Acid Interneuron Deficits in Depression: Cortical Microcircuit and Therapeutic Perspectives. *Biological psychiatry*, 82(8), 549–559.
- Field, T., Fox, N. A., Pickens, J., & Nawrocki, T. (1995). Relative right frontal EEG activation in 3-to 6-month-old infants of "depressed" mothers. *Developmental psychology*, 31(3), 358.
- Fitzgerald, P. J., & Watson, B. O. (2018). Gamma oscillations as a biomarker for major depression: an emerging topic. *Translational psychiatry*, 8(1), 177.
- Foti, D., & Hajcak, G. (2008). Deconstructing reappraisal: descriptions preceding arousing pictures modulate the subsequent neural response. *Journal of cognitive neuroscience*, 20(6), 977-988.
- Foti, D., & Hajcak, G. (2009). Depression and reduced sensitivity to non-rewards versus rewards: Evidence from event-related potentials. *Biological psychology*, 81(1), 1-8.
- Foti, D., Kotov, R., Klein, D. N., & Hajcak, G. (2011). Abnormal neural sensitivity to monetary gains versus losses among adolescents at risk for depression. *Journal of abnormal child psychology*, 39, 913-924.
- Foti, D., Olvet, D. M., Klein, D. N., & Hajcak, G. (2010). Reduced electrocortical response to threatening faces in major depressive disorder. *Depression and anxiety*, 27(9), 813-820.
- Gangadhar, B. N., Ancy, J., Janakiraniah, N., & Umopathy, C. (1993). P300 amplitude in non-bipolar, melancholic depression. *Journal of affective disorders*, 28(1), 57-60.
- Gasparrini, W. G., Satz, P., Heilman, K., & Coolidge, F. L. (1978). Hemispheric asymmetries of affective processing as determined by the Minnesota Multiphasic Personality Inventory. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 41(5), 470-473.
- 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, 1596-1602.
- Goodman, S. H., Rouse, M. H., Connell, A. M., Broth, M. R., Hall, C. M., & Heyward, D. (2011). Maternal depression and child psychopathology: A meta-analytic review. *Clinical child and family psychology review*, 14, 1-27.
- Gorsel, P. V. (1984). Evoked potential correlates of information processing and habituation in depressive illness. *Annals of the New York Academy of Sciences*.

- Gotlib, I. H., Lewinsohn, P. M., & Seeley, J. R. (1998). Consequences of depression during adolescence: marital status and marital functioning in early adulthood. *Journal of abnormal psychology, 107*(4), 686.
- Gotlib, I. H., McLachlan, A. L., & Katz, A. N. (1988). Biases in visual attention in depressed and nondepressed individuals. *Cognition & Emotion, 2*, 185-200.
- Graae, F., Tenke, C., Bruder, G., Rotheram, M. J., Piacentini, J., Castro-Blanco, D., ... & Towey, J. (1996). Abnormality of EEG alpha asymmetry in female adolescent suicide attempters. *Biological psychiatry, 40*(8), 706-713.
- Grin-Yatsenko, V. A., Baas, I., Ponomarev, V. A., & Kropotov, J. D. (2009). EEG power spectra at early stages of depressive disorders. *Journal of clinical neurophysiology, 26*(6), 401-406.
- Grin-Yatsenko, V. A., Baas, I., Ponomarev, V. A., & Kropotov, J. D. (2010). Independent component approach to the analysis of EEG recordings at early stages of depressive disorders. *Clinical Neurophysiology, 121*(3), 281-289.
- Grunewald, M., Döhnert, M., Brandeis, D., Klein, A. M., Von Klitzing, K., Matuschek, T., & Stadelmann, S. (2019). Attenuated LPP to emotional face stimuli associated with parent-and self-reported depression in children and adolescents. *Journal of abnormal child psychology, 47*, 109-118.
- Hajcak, G., & Foti, D. (2020). Significance?... Significance! Empirical, methodological, and theoretical connections between the late positive potential and P300 as neural responses to stimulus significance: An integrative review. *Psychophysiology, 57*(7), e13570.
- Hajcak, G., & Nieuwenhuis, S. (2006). Reappraisal modulates the electrocortical response to unpleasant pictures. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience, 6*(4), 291-297.
- Hajcak, G., & Olvet, D. M. (2008). The persistence of attention to emotion: brain potentials during and after picture presentation. *Emotion (Washington, D.C.), 8*(2), 250-255.
- Hajcak, G., Dunning, J. P., & Foti, D. (2009). Motivated and controlled attention to emotion: time-course of the late positive potential. *Clinical neurophysiology, 120*(3), 505-510.
- Hajcak, G., Moser, J. S., & Simons, R. F. (2006). Attending to affect: appraisal strategies modulate the electrocortical response to arousing pictures. *Emotion, 6*(3), 517.
- Hama, S., Yamashita, H., Shigenobu, M., Watanabe, A., Kurisu, K., Yamawaki, S., & Kitaoka, T. (2007). Post-stroke affective or apathetic depression and lesion

location: left frontal lobe and bilateral basal ganglia. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 257, 149-152.

- Hansenne, M., Pitchot, W., Moreno, A. G., Zaldua, I. U., & Ansseau, M. (1996). Suicidal behavior in depressive disorder: an event-related potential study. *Biological Psychiatry*, 40(2), 116-122.
- Harmon-Jones, E., & Allen, J. J. (1997). Behavioral activation sensitivity and resting frontal EEG asymmetry: covariation of putative indicators related to risk for mood disorders. *Journal of abnormal psychology*, 106(1), 159.
- Harmon-Jones, E., Gable, P. A., & Peterson, C. K. (2010). The role of asymmetric frontal cortical activity in emotion-related phenomena: A review and update. *Biological psychology*, 84(3), 451-462.
- Henriques, J. B., & Davidson, R. J. (1990). Regional brain electrical asymmetries discriminate between previously depressed and healthy control subjects. *Journal of abnormal psychology*, 99(1), 22.
- Henriques, J. B., & Davidson, R. J. (1991). Left frontal hypoactivation in depression. *Journal of abnormal psychology*, 100(4), 535.
- Herrington, J. D., Heller, W., Mohanty, A., Engels, A. S., Banich, M. T., Webb, A. G., & Miller, G. A. (2010). Localization of asymmetric brain function in emotion and depression. *Psychophysiology*, 47(3), 442-454.
- Insel, T., Cuthbert, B., Garvey, M., Heinssen, R., Pine, D. S., Quinn, K., Sanislow, C., & Wang, P. (2010). Research domain criteria (RDoC): toward a new classification framework for research on mental disorders. *The American journal of psychiatry*, 167(7), 748-751.
- Jacobs, G. D., & Snyder, D. (1996). Frontal brain asymmetry predicts affective style in men. *Behavioral neuroscience*, 110(1), 3.
- Kaiser, A., Gnjezda, M., Knasmüller, S., Aichhorn, W., (2018). Electroencephalogram alpha asymmetry in patients with depressive disorders: current perspectives. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 1493-1504, Volume 14.
- Kalin, N. H., Larson, C., Shelton, S. E., & Davidson, R. J. (1998). Asymmetric frontal brain activity, cortisol, and behavior associated with fearful temperament in rhesus monkeys. *Behavioral neuroscience*, 112(2), 286.
- Karaaslan, F., Gonul, A. S., Oguz, A., Erdinc, E., & Esel, E. (2003). P300 changes in major depressive disorders with and without psychotic features. *Journal of affective disorders*, 73(3), 283-287.

- Kasch, K. L., Rottenberg, J., Arnow, B. A., & Gotlib, I. H. (2002). Behavioral activation and inhibition systems and the severity and course of depression. *Journal of abnormal psychology*, 111(4), 589.
- Kayser, J., Bruder, G. E., Tenke, C. E., Stewart, J. E., & Quitkin, F. M. (2000). Event-related potentials (ERPs) to hemifield presentations of emotional stimuli: differences between depressed patients and healthy adults in P3 amplitude and asymmetry. *International Journal of Psychophysiology*, 36(3), 211-236.
- Kemp, A. H., Benito, L. P., Quintana, D. S., Clark, C. R., McFarlane, A., Mayur, P., ... & Williams, L. M. (2010). Impact of depression heterogeneity on attention: an auditory oddball event related potential study. *Journal of affective disorders*, 123(1-3), 202-207.
- Kendler, K. S., Gardner, C. O., & Prescott, C. A. (1999). Clinical characteristics of major depression that predict risk of depression in relatives. *Archives of general psychiatry*, 56(4), 322–327.
- Kessel, E. M., Kujawa, A., Goldstein, B., Hajcak, G., Bufferd, S. J., Dyson, M., & Klein, D. N. (2017). Behavioral observations of positive and negative valence systems in early childhood predict physiological measures of emotional processing three years later. *Journal of Affective Disorders*, 216, 70–77.
- Khalid A, Kim BS, Seo BA, Lee ST, Jung KH, Chu K, Lee SK, Jeon D. Gamma oscillation in functional brain networks is involved in the spontaneous remission of depressive behavior induced by chronic restraint stress in mice. *BMC Neurosci*. 2016 Jan 12;17:4.
- Killeen, L. A., & Teti, D. M. (2012). Mothers' frontal EEG asymmetry in response to infant emotion states and mother–infant emotional availability, emotional experience, and internalizing symptoms. *Development and psychopathology*, 24(1), 9-21.
- Knott, V. J., Telner, J. I., Lapierre, Y. D., Browne, M., & Horn, E. R. (1996). Quantitative EEG in the prediction of antidepressant response to imipramine. *Journal of affective disorders*, 39(3), 175-184.
- Kołodziej, A., Magnuski, M., Ruban, A., Brzezicka, A., (2021). No relationship between frontal alpha asymmetry and depressive disorders in a multiverse analysis of five studies. *eLife*, 10.
- Kroenke, K., Spitzer, R. L., & Williams, J. B. (2001). The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *Journal of general internal medicine*, 16(9), 606-613.
- Kujawa, A., Hajcak, G., Torpey, D., Kim, J., & Klein, D. N. (2012). Electrocortical reactivity to emotional faces in young children and associations with maternal and paternal depression. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 53(2), 207-215.

- Kujawa, A., Proudfit, G. H., & Klein, D. N. (2014). Neural reactivity to rewards and losses in offspring of mothers and fathers with histories of depressive and anxiety disorders. *Journal of abnormal psychology*, 123(2), 287.
- Kujawa, A., Proudfit, G. H., Kessel, E. M., Dyson, M., Olino, T., & Klein, D. N. (2015). Neural reactivity to monetary rewards and losses in childhood: Longitudinal and concurrent associations with observed and self-reported positive emotionality. *Biological psychology*, 104, 41-47.
- Lang, P. J., Bradley, M. M., & Cuthbert, B. N. (1997). International affective picture system (IAPS): Technical manual and affective ratings. NIMH Center for the Study of Emotion and Attention, 1(39-58), 3.
- Lang, P. J., Bradley, M. M., & Cuthbert, B. N. (1997). Motivated attention: Affect, activation, and action. In P. J. Lang, R. F. Simons, & M. T. Balaban (Eds.), *Attention and orienting: Sensory and motivational processes* (pp. 97–135). Lawrence Erlbaum Associates Publishers.
- Laurian, S., Bader, M., Lanares, J., & Oros, L. (1991). Topography of event-related potentials elicited by visual emotional stimuli. *International Journal of Psychophysiology*, 10(3), 231-238.
- Lee, P. F., Kan, D. P. X., Croarkin, P., Phang, C. K., & Doruk, D. (2018). Neurophysiological correlates of depressive symptoms in young adults: a quantitative EEG study. *Journal of Clinical Neuroscience*, 47, 315-322.
- Lee, Y. Y., Stockings, E. A., Harris, M. G., Doi, S. A. R., Page, I. S., Davidson, S. K., & Barendregt, J. J. (2019). The risk of developing major depression among individuals with subthreshold depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal cohort studies. *Psychological Medicine*, 49(1), 92-102.
- Levinson, A. R., Speed, B. C., & Hajcak, G. (2018). Neural response to pleasant pictures moderates prospective relationship between stress and depressive symptoms in adolescent girls. *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology*.
- Liu, Y., Huang, H., McGinnis-Deweese, M., Keil, A., & Ding, M. (2012). Neural substrate of the late positive potential in emotional processing. *Journal of Neuroscience*, 32(42), 14563-14572.
- Lopez-Calderon, J., & Luck, S. J. (2014). ERPLAB: an open-source toolbox for the analysis of event-related potentials. *Frontiers in human neuroscience*, 8, 213.
- Lopez-Duran, N. L., Nusslock, R., George, C., & Kovacs, M. (2012). Frontal EEG asymmetry moderates the effects of stressful life events on internalizing symptoms in children at familial risk for depression. *Psychophysiology*, 49(4), 510-521.

- Loveless, N. E., & Sanford, A. J. (1974). Slow potential correlates of preparatory set. *Biological psychology*, 1(4), 303–314.
- Lusby, C. M., Goodman, S. H., Bell, M. A., & Newport, D. J. (2014). Electroencephalogram patterns in infants of depressed mothers. *Developmental psychobiology*, 56(3), 459-473.
- MacNamara, A., & Proudfit, G. H. (2014). Cognitive load and emotional processing in generalized anxiety disorder: electrocortical evidence for increased distractibility. *Journal of abnormal psychology*, 123(3), 557.
- MacNamara, A., Foti, D., & Hajcak, G. (2009). Tell me about it: neural activity elicited by emotional pictures and preceding descriptions. *Emotion*, 9(4), 531.
- MacNamara, A., Kotov, R., & Hajcak, G. (2016). Diagnostic and symptom-based predictors of emotional processing in generalized anxiety disorder and major depressive disorder: An event-related potential study. *Cognitive therapy and research*, 40, 275-289.
- Malhi, G. S., Parker, G. B., & Greenwood, J. (2005). Structural and functional models of depression: from sub-types to substrates. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 111(2), 94–105.
- Malmivuo, J., & Plonsey, R. (1995). *Bioelectromagnetism: principles and applications of bioelectric and biomagnetic fields*. Oxford University Press, USA.
- Mangun, G. R., Hillyard, S. A., & Luck, S. J. (1993). Electrocortical substrates of visual selective attention. In D. E. Meyer & S. Kornblum (Eds.), *Attention and performance 14: Synergies in experimental psychology, artificial intelligence, and cognitive neuroscience* (pp. 219–243). The MIT Press.
- Mathias, C. W., Dougherty, D. M., James, L. M., Richard, D. M., Dawes, M. A., Acheson, A., & Hill-Kapturczak, N. (2011). Intolerance to delayed reward in girls with multiple suicide attempts. *Suicide and Life-Threatening Behavior*, 41, 277–286.
- Matousek, M. (1991). EEG patterns in various subgroups of endogenous depression. *International journal of psychophysiology*, 10(3), 239-243.
- Matsumoto, A., Brinkmann, B. H., Matthew Stead, S., Matsumoto, J., Kucewicz, M. T., Marsh, W. R., Meyer, F., & Worrell, G. (2013). Pathological and physiological high-frequency oscillations in focal human epilepsy. *Journal of neurophysiology*, 110(8), 1958–1964.
- McCabe, S. B., & Gotlib, I. H. (1995). Selective attention and clinical depression: Performance on a deployment-of-attention task. *Journal of Abnormal Psychology*, 104, 241.

- Meng X, Liu W, Zhang L, Li X, Yao B, Ding X, Yuan J, Yang J. EEG Oscillation Evidences of Enhanced Susceptibility to Emotional Stimuli during Adolescence. *Front Psychol.* 2016 May 18;7:616.
- Messerotti Benvenuti, S., Buodo, G., Mennella, R., Dal Bò, E., & Palomba, D. (2019). Appetitive and aversive motivation in depression: The temporal dynamics of task-elicited asymmetries in alpha oscillations. *Scientific Reports*, 9(1), 17129.
- Moos, R. H., & Cronkite, R. C. (1999). Symptom-based predictors of a 10-year chronic course of treated depression. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 187, 360–368.
- Moretta, T., Dal Bò, E., Dell'Acqua, C., Benvenuti, S. M., & Palomba, D. (2021). Disentangling emotional processing in dysphoria: An ERP and cardiac deceleration study. *Behaviour Research and Therapy*, 147, 103985.
- Mulligan, E. M., & Hajcak, G. (2018). The electrocortical response to rewarding and aversive feedback: The reward positivity does not reflect salience in simple gambling tasks. *International Journal of Psychophysiology*, 132, 262-267.
- Mumtaz, W., Malik, A. S., Yasin, M. A. M., & Xia, L. (2015). Review on EEG and ERP predictive biomarkers for major depressive disorder. *Biomedical Signal Processing and Control*, 22, 85-98.
- Nandrino, J. L., Dodin, V., Martin, P., & Henniaux, M. (2004). Emotional information processing in first and recurrent major depressive episodes. *Journal of Psychiatric Research*, 38, 475–484.
- Nelson, B. D., Perlman, G., Hajcak, G., Klein, D. N., & Kotov, R. (2015). Familial risk for distress and fear disorders and emotional reactivity in adolescence: An event-related potential investigation. *Psychological medicine*, 45(12), 2545-2556.
- Nesse R. M. (2000). Is depression an adaptation?. *Archives of general psychiatry*, 57(1), 14–20.
- Ng, K. K., Tobin, S., & Penney, T. B. (2011). Temporal accumulation and decision processes in the duration bisection task revealed by contingent negative variation. *Frontiers in integrative neuroscience*, 5, 77.
- Nolen-Hoeksema, S., & Morrow, J. (1991). A prospective study of depression and posttraumatic stress symptoms after a natural disaster: the 1989 Loma Prieta Earthquake. *Journal of personality and social psychology*, 61(1), 115.
- Nugent, A. C., Ballard, E. D., Gould, T. D., Park, L. T., Moaddel, R., Brutsche, N. E., & Zarate, C. A., Jr (2019). Ketamine has distinct electrophysiological and behavioral effects in depressed and healthy subjects. *Molecular psychiatry*, 24(7), 1040–1052.

- Nusslock, R., Shackman, A. J., McMenamin, B. W., Greischar, L. L., Davidson, R. J., & Kovacs, M. (2018). Comorbid anxiety moderates the relationship between depression history and prefrontal EEG asymmetry. *Psychophysiology*, *55*(1), e12953.
- Nusslock, R., Walden, K., & Harmon-Jones, E. (2015). Asymmetrical frontal cortical activity associated with differential risk for mood and anxiety disorder symptoms: An RDoC perspective. *International Journal of Psychophysiology*, *98*(2), 249-261.
- Nystrom, C., Matousek, M., & Hallstrom, T. (1986). Relationships between EEG and clinical characteristics in major depressive disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *73*(4), 390-394.
- Olbrich, S., & Arns, M. (2013). EEG biomarkers in major depressive disorder: discriminative power and prediction of treatment response. *International review of psychiatry (Abingdon, England)*, *25*(5), 604–618.
- Olbrich, S., van Dinteren, R., & Arns, M. (2015). Personalized medicine: review and perspectives of promising baseline EEG biomarkers in major depressive disorder and attention deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychobiology*, *72*(3-4), 229-240.
- Olofsson, J. K., Nordin, S., Sequeira, H., & Polich, J. (2008). Affective picture processing: an integrative review of ERP findings. *Biological psychology*, *77*(3), 247-265.
- Onton, J., Westerfield, M., Townsend, J., & Makeig, S. (2006). Imaging human EEG dynamics using independent component analysis. *Neuroscience & biobehavioral reviews*, *30*(6), 808-822.
- Otte, C., Gold, S. M., Penninx, B. W., Pariante, C. M., Etkin, A., Fava, M., Mohr, D. C., & Schatzberg, A. F. (2016). Major depressive disorder. *Nature reviews. Disease primers*, *2*, 16065.
- Palmieri, R., Gapsarre, A., & Lanciano, T. (2007). Una misura disposizionale della ruminazione depressiva: la RRS di Nolen-Hoeksema e Morrow. *Psychofenia: Ricerca ed Analisi Psicologica*, *(17)*, 15-33.
- Palomba, D., & Stegagno, L. (2004). *Psicofisiologia clinica*. Carocci.
- Pan, Z., Park, C., Brietzke, E., Zuckerman, H., Rong, C., Mansur, R. B., Fus, D., Subramaniapillai, M., Lee, Y., & McIntyre, R. S. (2019). Cognitive impairment in major depressive disorder. *CNS spectrums*, *24*(1), 22–29.
- Pennisi, P., & Sarlo, M. (1998). *Indici elettrofisiologici in psicologia*. CLEUP.
- Perini, G., & Mendius, R. (1984). Depression and anxiety in complex partial seizures. *Journal of Nervous and Mental Disease*.

- Pizzagalli, D. A. (2007). Electroencephalography and high-density electrophysiological source localization. In J. T. Cacioppo, L. G. Tassinary, & G. G. Berntson (Eds.), *Handbook of psychophysiology* (pp. 56–84). Cambridge University Press.
- Pizzagalli, D. A. (2011). Frontocingulate dysfunction in depression: toward biomarkers of treatment response. *Neuropsychopharmacology*, 36(1), 183-206.
- Pizzagalli, D. A., Iosifescu, D., Hallett, L. A., Ratner, K. G., & Fava, M. (2008). Reduced hedonic capacity in major depressive disorder: evidence from a probabilistic reward task. *Journal of psychiatric research*, 43(1), 76–87.
- Pizzagalli, D. A., Nitschke, J. B., Oakes, T. R., Hendrick, A. M., Horras, K. A., Larson, C. L., ... & Davidson, R. J. (2002). Brain electrical tomography in depression: the importance of symptom severity, anxiety, and melancholic features. *Biological psychiatry*, 52(2), 73-85.
- Pizzagalli, D. A., Peccoralo, L. A., Davidson, R. J., & Cohen, J. D. (2006). Resting anterior cingulate activity and abnormal responses to errors in subjects with elevated depressive symptoms: A 128-channel EEG study. *Human brain mapping*, 27(3), 185-201.
- Proudfit G. H. (2015). The reward positivity: from basic research on reward to a biomarker for depression. *Psychophysiology*, 52(4), 449–459.
- Rakel, R. E. (1999). Depression. *Primary Care: Clinics in Office Practice*, 26(2), 211-224.
- Robinson, R. G., & Price, T. R. (1982). Post-stroke depressive disorders: a follow-up study of 103 patients. *Stroke*, 13(5), 635-641.
- Robinson, R. G., Starr, L. B., & Price, T. R. (1984). A two year longitudinal study of mood disorders following stroke: prevalence and duration at six months follow-up. *The British Journal of Psychiatry*, 144(3), 256-262.
- Rohrbaugh, J. W., & Gaillard, A. W. (1983). 13 sensory and motor aspects of the contingent negative variation. In *Advances in psychology* (Vol. 10, pp. 269-310). North-Holland.
- Roiser, J. P., Elliott, R., & Sahakian, B. J. (2012). Cognitive mechanisms of treatment in depression. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 37(1), 117–136.
- Rosenberg, E. L. (1998). Levels of Analysis and the Organization of Affect. *Review of General Psychology*, 2(3), 247–270.
- Roth, W. T., Pfefferbaum, A., Kelly, A. F., Berger, P. A., & Kopell, B. S. (1981). Auditory event-related potentials in schizophrenia and depression. *Psychiatry research*, 4(2), 199-212.

- Rottenberg, J. (2005). Mood and Emotion in Major Depression. *Current Directions in Psychological Science*, 14(3), 167–170.
- Rottenberg, J., & Johnson, S. L. (2007). Emotion and Psychopathology-Bridging Affective and Clinical Science.
- Rottenberg, J., Gross, J. J., & Gotlib, I. H. (2005). Emotion context insensitivity in major depressive disorder. *Journal of abnormal psychology*, 114(4), 627–639.
- Sabatinelli, D., Lang, P. J., Keil, A., & Bradley, M. M. (2007). Emotional perception: correlation of functional MRI and event-related potentials. *Cerebral cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 17(5), 1085–1091.
- Sabatinelli, D., Keil, A., Frank, D. W., & Lang, P. J. (2013). Emotional perception: correspondence of early and late event-related potentials with cortical and subcortical functional MRI. *Biological psychology*, 92(3), 513-519.
- Santos, M., Kövari, E., Gold, G., Bozikas, V. P., Hof, P. R., Bouras, C., & Giannakopoulos, P. (2009). The neuroanatomical model of post-stroke depression: towards a change of focus?. *Journal of the neurological sciences*, 283(1-2), 158-162.
- Santosh, P. J., Malhotra, S., Raghunathan, M., & Mehra, Y. N. (1994). A study of P300 in melancholic depression—correlation with psychotic features. *Biological Psychiatry*, 35(7), 474-479.
- Schlegel, S., Nieber, D., Herrmann, C., & Bakauski, E. (1991). Latencies of the P300 component of the auditory event-related potential in depression are related to the Bech-Rafaelsen Melancholia Scale but not to the Hamilton Rating Scale for Depression. *Acta psychiatrica scandinavica*, 83(6), 438-440.
- Schmidt, L. A. (1999). Frontal brain electrical activity in shyness and sociability. *Psychological Science*, 10(4), 316-320.
- Schubring, D., & Schupp, H. T. (2019). Affective picture processing: Alpha- and lower beta-band desynchronization reflects emotional arousal. *Psychophysiology*, 56(8), e13386.
- Schupp, H. T., Junghöfer, M., Weike, A. I., & Hamm, A. O. (2004). The selective processing of briefly presented affective pictures: an ERP analysis. *Psychophysiology*, 41(3), 441-449.
- Sica, C., & Ghisi, M. (2007). The Italian versions of the Beck Anxiety Inventory and the Beck Depression Inventory-II: psychometric properties and discriminant power.
- Smith, E. E., Cavanagh, J. F., & Allen, J. J. (2018). Intracranial source activity (eLORETA) related to scalp-level asymmetry scores and depression status. *Psychophysiology*, 55(1), e13019.

- Steer, R. A., & Beck, A. T. (1997). Beck Anxiety Inventory.
- Stewart, J. L., Coan, J. A., Towers, D. N., & Allen, J. J. (2011). Frontal EEG asymmetry during emotional challenge differentiates individuals with and without lifetime major depressive disorder. *Journal of affective disorders*, 129(1-3), 167-174.
- Stewart, J. L., Coan, J. A., Towers, D. N., & Allen, J. J. (2014). Resting and task-elicited prefrontal EEG alpha asymmetry in depression: Support for the capability model. *Psychophysiology*, 51(5), 446-455.
- Sutton, S. K., & Davidson, R. J. (1997). Prefrontal brain asymmetry: A biological substrate of the behavioral approach and inhibition systems. *Psychological science*, 8(3), 204-210.
- Taylor, L., & Ingram, R. E. (1999). Cognitive reactivity and depressotypic information processing in children of depressed mothers. *Journal of abnormal psychology*, 108(2), 202.
- Tecce, J. J. (1972). Contingent negative variation (CNV) and psychological processes in man. *Psychological bulletin*, 77(2), 73.
- Thibodeau, R., Jorgensen, R. S., & Kim, S. (2006). Depression, anxiety, and resting frontal EEG asymmetry: a meta-analytic review. *Journal of abnormal psychology*, 115(4), 715.
- Tomarken, A. J., & Davidson, R. J. (1994). Frontal brain activation in repressors and nonrepressors. *Journal of abnormal psychology*, 103(2), 339.
- Tottolo A, "Oscillazioni ad alta frequenza nei tracciati EEG intracranici". Tesi di laurea magistrale, Università degli studi di Padova (2010).
- Urretavizcaya, M., Moreno, I., Benlloch, L., Cardoner, N., Serrallonga, J., Menchon, J. M., & Vallejo, J. (2003). Auditory event-related potentials in 50 melancholic patients: increased N100, N200 and P300 latencies and diminished P300 amplitude. *Journal of affective disorders*, 74(3), 293-297.
- Van Der Vinne, N., Vollebregt, M. A., Van Putten, M. J., & Arns, M. (2017). Frontal alpha asymmetry as a diagnostic marker in depression: Fact or fiction? A meta-analysis. *Neuroimage: clinical*, 16, 79-87.
- van Dinteren, R., Arns, M., Jongsma, M. L., & Kessels, R. P. (2014). P300 development across the lifespan: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*, 9(2), e87347.
- Vilar, A., Pérez-Sola, V., Blasco, M. J., Pérez-Gallo, E., Ballester Coma, L., Batlle Vila, S., Alonso, J., Serrano-Blanco, A., & Forero, C. G. (2019). Translational research in psychiatry: The research domain criteria project (RDoC). *Revista de Psiquiatria y Salud Mental (English Edition)*, 12(3), 187-195.

- Watson, D. (2000). *Mood and temperament*. Guilford Press.
- Weinberg, A., & Hajcak, G. (2010). Beyond good and evil: the time-course of neural activity elicited by specific picture content. *Emotion*, 10(6), 767.
- Weinberg, A., Perlman, G., Kotov, R., & Hajcak, G. (2016). Depression and reduced neural response to emotional images: Distinction from anxiety, and importance of symptom dimensions and age of onset. *Journal of abnormal psychology*, 125(1), 26.
- Woody, M. L., & Gibb, B. E. (2015). Integrating NIMH Research Domain Criteria (RDoC) into Depression Research. *Current opinion in psychology*, 4, 6–12.
- Xie, H., Jiang, D., & Zhang, D. (2018). Individuals with depressive tendencies experience difficulty in forgetting negative material: Two mechanisms revealed by ERP data in the directed forgetting paradigm. *Scientific reports*, 8(1), 1-14.
- Yi, Z. H. U., Xing-shi, C. H. E. N., & Jian-yin, Q. I. U. (2012). Study on visual P300 evoked by facial expression stimulus in patients with depression. *Journal of Shanghai Jiaotong University (Medical Science)*, 32(10), 1334.
- Yu, L., Liu, C. K., Chen, J. W., Wang, S. Y., Wu, Y. H., & Yu, S. H. (2004). Relationship between post-stroke depression and lesion location: a meta-analysis. *The Kaohsiung journal of medical sciences*, 20(8), 372-380.
- Zhou, L., Wang, G., Nan, C., Wang, H., Liu, Z., & Bai, H. (2019). Abnormalities in P300 components in depression: an ERP-sLORETA study. *Nordic journal of psychiatry*, 73(1), 1-8.