



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia Generale

**Corso di laurea triennale in Scienze Psicologiche Cognitive e
Psicobiologiche**

Elaborato finale

**Reattività emozionale e anedonia: uno studio sul
riflesso di startle**

Emotional reactivity and anhedonia: a study on startle reflex

Relatore

Prof. Simone Messerotti Benvenuti

Correlatrice

Dott.ssa Carola Dell'Acqua

Laureanda: Sara Sportelli

Matricola: 2010985

Anno Accademico 2022 / 2023

Indice

1. Anedonia: dimensione di rischio per depressione

- 1.1. Depressione maggiore: definizione, classificazione e caratteristiche cliniche
- 1.2. RDoC: un nuovo approccio dimensionale allo studio della depressione
- 1.3. Anedonia e Sistemi di Valenza Positiva come dimensione di rischio per la depressione

2. La disposizione affettiva nel rischio di depressione e anedonia

- 2.1. Modelli affettivi della depressione
 - 2.1.1. I sistemi motivazionali: appetitivo e difensivo
 - 2.1.2. Il modello dimensionale delle emozioni
- 2.2. Il riflesso di startle: una misura psicofisiologica della disposizione affettiva
 - 2.2.1. Il riflesso di startle
 - 2.2.2. Il riflesso di startle nella depressione e anedonia

3. La ricerca

- 3.1. Introduzione e ipotesi sperimentali
- 3.2. Metodo
 - 3.2.1. Partecipanti
 - 3.2.2. Strumenti
 - 3.2.3. Procedura
 - 3.2.4. Analisi statistiche
- 3.3. Risultati
- 3.4. Discussione

Bibliografia

RIASSUNTO

Presupposti dello studio: dato il significativo impatto del disturbo depressivo maggiore è fondamentale identificare indicatori precoci della condizione. Una caratteristica chiave dei disturbi depressivi è la presenza di anedonia, sintomo indicativo di una disfunzione del sistema motivazionale appetitivo. Una misura psicofisiologica che permette di indagare la reattività affettiva è il riflesso di *startle*. In particolare, è stato osservato come nella depressione e negli individui a rischio di depressione sia presente una mancata attenuazione dell'attività di questo muscolo durante la visione di stimoli piacevoli e, più in generale, un appiattimento della reattività emotiva indipendente dalla valenza dello stimolo.

Scopo dello studio: l'obiettivo di questo studio era indagare l'associazione tra anedonia e la ridotta modulazione affettiva del riflesso di *startle*, due fattori di rischio per la depressione, in un campione non clinico.

Materiali e metodo: 23 (14F) giovani adulti sani con diversi livelli di anedonia hanno eseguito un compito di visione passiva di immagini a diverso contenuto emozionale (piacevoli, neutre, spiacevoli). Durante il compito è stata registrata l'attività elettromiografica del muscolo *orbicularis oculi* in risposta ad uno stimolo uditivo (*startle probes*) presentato a 300, 1500, 3500 ms dopo la comparsa dell'immagine.

Risultati e conclusioni: Il campione ha mostrato il tipico potenziamento del riflesso di *startle* durante l'elaborazione tardiva (1500, 3500 ms) delle immagini spiacevoli, rispetto a quelle neutre, mentre non è stata osservata un'attenuazione del riflesso per le immagini piacevoli rispetto a quelle neutre. Non è stato possibile eseguire un'analisi correlazionale tra anedonia e riflesso di *startle*, dunque questi risultati non possono confermare l'ipotesi di partenza. Questo aspetto potrebbe essere associato al fatto che i partecipanti a questo studio hanno valutato le immagini piacevoli come meno attivanti rispetto ai valori normativi.

Parole chiave: Anedonia; Riflesso di *startle*; Disposizione affettiva; Rischio di depressione.

PARTE PRIMA

CAPITOLO I

ANEDONIA: DIMENSIONE DI RISCHIO PER DEPRESSIONE

È stimato che il disturbo depressivo maggiore (MDD) determinerà i massimi effetti debilitanti sulla società entro il 2030, con gravi conseguenze sulla salute, il funzionamento, la qualità della vita e i concomitanti alti livelli di morbidità e mortalità (Athira et al., 2020). Tenendo conto di questo scenario è importante comprenderlo a pieno per prevenire quello che viene classificato come uno dei disturbi psichiatrici più antichi¹ e comuni; l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha stimato che nel 2015 circa il 4,4% della popolazione era affetto da MDD (OMS, 2017). In Italia, circa il 10% della popolazione ha avuto almeno un episodio di depressione nel corso dell'esistenza (Battaglia et al., 2004).

1.1 Depressione maggiore: definizione, classificazione e caratteristiche cliniche

Il disturbo depressivo maggiore è definito come un disturbo mentale debilitante caratterizzato da umore depresso, diminuzione degli interessi, funzione cognitiva compromessa, come capacità di pensare, concentrarsi o prendere decisioni, e disturbi del sonno o dell'appetito (Otte et al., 2016).

Classificazione. Nella quinta e ultima edizione del Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali (DSM-5), curato dall'Associazione Americana di Psichiatria, il disturbo depressivo maggiore è classificato come un disturbo episodico in quanto i sintomi sono presenti per un periodo limitato e definito di tempo, nonostante ciò, tende ad avere un andamento ricorrente e a ripresentarsi nel corso del tempo. La diagnosi richiede che cinque dei principali sintomi depressivi siano presenti da almeno due settimane. Tra questi deve essere presente almeno uno dei due sintomi caratterizzanti il disturbo depressivo: umore depresso per la maggior parte del giorno ogni giorno o perdita di interesse nel fare attività precedentemente ritenute piacevoli. I restanti quattro sintomi sono suddivisibili per aree: sintomi somatici e neurovegetativi, sintomi psicomotori, sintomi cognitivi e sintomi affettivi e motivazionali. Inoltre, ai fini della

¹ Già chiaramente descritto in testi medici risalenti all'antica Grecia (Fava et al., 2000).

diagnosi, è fondamentale che i sintomi presenti determinino un disagio clinicamente significativo e causino una compromissione del funzionamento dell'individuo in ambito sociale, lavorativo e altri ambiti rilevanti nella sua vita.

Sintomi somatici e neurovegetativi. I sintomi somatici rilevanti per il disturbo sono senso di fatica, astenia, mal di testa, dolori muscolari e problemi digestivi. I sintomi neurovegetativi si manifestano con alterazioni del sonno (insonnia o ipersonnia), del comportamento alimentare (aumento o diminuzione dell'appetito con un relativo cambiamento di peso) e sessuale.

Sintomi psicomotori. Sono caratterizzati da agitazione o rallentamento psicomotorio, il quale è spesso accompagnato da stanchezza e faticabilità (astenia), eloquio ridotto e rallentato, mimica scarsa. Inoltre, questo può influenzare anche il piano ideativo, con flusso del pensiero rallentato e confuso e sensazioni di vuoto.

Sintomi cognitivi. Tra i più rilevanti per il disturbo depressivo, includono ridotta capacità di pensare, concentrarsi e prendere decisioni. Possono anche essere presenti deficit di memoria con una predilezione per ricordi dal contenuto spiacevole o negativo.

Sintomi affettivi e motivazionali. Sono i sintomi principali e caratterizzanti il disturbo depressivo, è presente un sentimento di tristezza profonda e pervasiva, perdita di interesse per hobby e attività piacevoli, sentimenti di inutilità, talvolta sentimenti di ansia. Sono spesso presenti pensieri di morte, ideazione suicidaria e credenze irrazionali riguardo se stessi e gli altri. Le relazioni sono compromesse in quanto si dimostra scarso interesse per le attività sociali.

Per un breve accenno al trattamento, questo comprende principalmente terapia farmacologica e psicoterapia (Otte et al., 2015); inoltre come indicano i risultati di una recente meta-analisi è fondamentale un approccio di tipo sequenziale che comprenda psicoterapia in seguito ad una farmacoterapia in fase acuta per prevenire e trattare il rischio di recidiva o recidiva nel MDD (Guidi et al., 2021).

1.2 RDoC: un nuovo approccio dimensionale allo studio della depressione

Il progetto Research Domain Criteria, abbreviato RDoC, è un'iniziativa sviluppata dal *National Institute of Mental Health* (NIMH) nel 2009 con l'obiettivo di integrare i dati provenienti da diverse discipline (e.g., comportamento, genetica, psicofisiologia) in

un'unica matrice allo scopo di comprendere meglio le dimensioni che stanno alla base dello spettro dei comportamenti umani, dal normale al patologico (Cuthbert e Insel, 2013). Si distingue dai sistemi diagnostici attualmente più adottati, come il DSM-5, i quali classificano i disturbi mentali su base categoriale rifacendosi alla sola presenza-assenza di sintomi riducendo la complessità della psicopatologia e non consentendo una chiara identificazione di tutte le condizioni di rischio.

Questa nuova classificazione mette in evidenza come i disturbi mentali siano multidimensionali e osservabili attraverso costrutti articolati in diversi livelli di analisi. Tali costrutti sono specificati in sei domini che verranno affrontati in seguito in modo più dettagliato, con un'attenzione particolare ai sintomi depressivi e come questi possono essere inclusi nei sei domini. Da questa prospettiva, è possibile concepire il sistema RDoC come una matrice bidimensionale, nella quale tali domini rappresentano le "righe", le "colonne" sono rappresentate dai livelli di analisi di ogni costrutto (geni, molecole, cellule, circuiti neurali, fisiologia, comportamenti e auto-segnalazioni), da questo punto di vista è ancora più evidente come acquisiscano grande rilevanza le misure fisiologiche (Shankman et al., 2015).

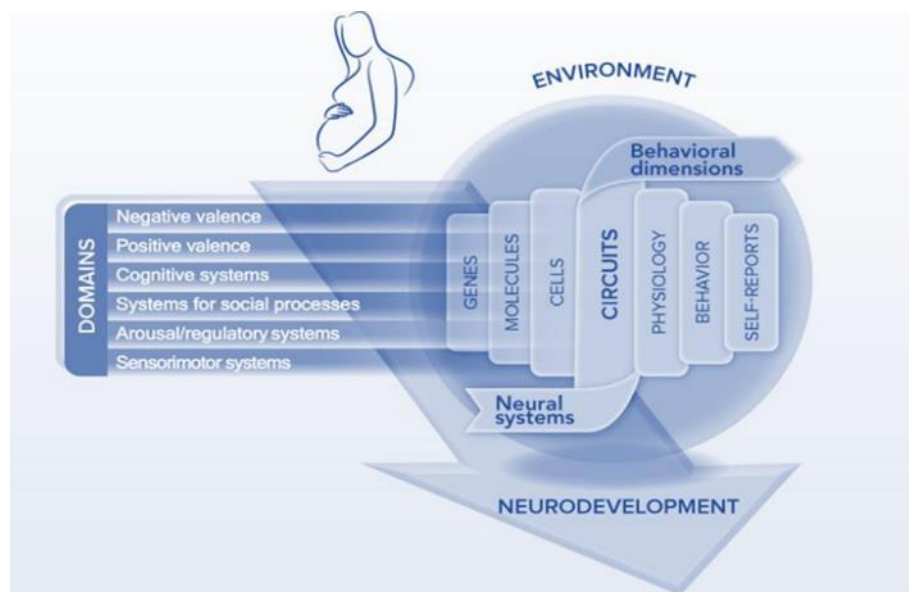


Figura 1.1. Diagramma del Research Domain Criteria (RDoC) che mostra i quattro principali fattori di sviluppo: il sistema neurale, l'ambiente, i sei domini e le varie unità di analisi (Tratto da: www.nimh.nih.gov).

Sistemi di valenza positiva. Uno dei sintomi principali nella depressione è l'anedonia, ovvero una ridotta motivazione nello svolgere attività che prima risultavano piacevoli.

Alcuni studi dimostrano come negli individui affetti da depressione, l'anedonia sia affiancata ad un minore investimento di energie nel raggiungimento di un obiettivo, oltre che all'incapacità di prevedere la futura esperienza di piacere (Bowyer et al., 2022). Questi sintomi sono strettamente legati al funzionamento dei Sistemi di Valenza Positiva (PVS), il quale ha un ruolo importante nella risposta di piacere a stimoli gratificanti (Olino, 2018; Kujawa et al., 2017). A livello neurale il funzionamento del PVS si configura con l'attivazione di determinate aree cerebrali corticali e sottocorticali, quali, ad esempio, l'area tegmentale ventrale, il nucleo accumbens e le vie frontostriatali. Diversi studi di risonanza magnetica funzionale (fMRI) hanno mostrato una ridotta attivazione di queste aree in compiti di ricompensa in soggetti con depressione rispetto al gruppo di soggetti sani (Ng et al., 2019; Pizzagalli, 2014).

Sistemi di valenza negativa. I sistemi di valenza negativa (NVS) si compongono di cinque costrutti relativi alla risposta a stimoli spiacevoli. Riguardo al NVS sono presenti diversi studi che riportano spesso risultati contrastanti o che a volte non hanno prodotto risultati significativi. Secondo alcune teorie, come le teorie cognitive della depressione (Beck e Bredemeier, 2016), gli schemi cognitivi negativi favoriscono per lo più l'elaborazione di stimoli spiacevoli e quindi una ridotta attenzione nei confronti di stimoli positivi. Tuttavia, nella maggior parte delle ricerche sembra esserci una ridotta elaborazione degli stimoli spiacevoli, la quale è in linea con il modello dell'insensibilità al contesto emotivo (ECI) del quale si discuterà meglio in seguito (Foti et al., 2010).

Sistemi di Arousal e regolazione. Tra i sintomi depressivi citati nel DSM-V sono presenti anche alterazioni fisiche come affaticamento, disturbi del sonno o dell'appetito. In realtà sono presenti anche altri sintomi, che non vengono citati nella diagnosi, come mal di testa, palpitazioni, dolori muscolari (Breslau et al., 2000; Vaccarino et al., 2008). Tali sintomi possono essere attribuiti ai Sistemi di Arousal e di Regolazione (ARS) (Gunzler et al., 2020), questi rappresentano un fattore di gravità della malattia in quanto possono incrementare il rischio di sviluppare malattie cardiovascolari, sindromi metaboliche e un generale malfunzionamento del sistema immunitario (Wolkowitz et al., 2011).

Sistemi cognitivi. Tale dominio comprende i costrutti di attenzione, percezione, memoria dichiarativa, linguaggio, controllo cognitivo e memoria di lavoro (Cuthbert e Insel, 2013). Alcuni studi hanno riportato che in pazienti con depressione è presente una

riduzione dell'attenzione sostenuta e divisa (McClintock et al., 2010), memoria dichiarativa ipergeneralizzata (Zhou et al., 2017), ridotta flessibilità cognitiva (Dotson et al., 2020). Questo dominio è strettamente correlato ai domini dei Sistemi di Valenza Positiva e Negativa, difatti ci sono studi che dimostrano che in soggetti con depressione vi è un elevato controllo attentivo in risposta a stimoli negativi; tale compromissione è correlata ad un mancato controllo da parte delle regioni frontali sull'amigdala (Taylor e Fragopanagos, 2005).

Sistemi sensomotori. Questo dominio è il più recente tra quelli presenti e comprende quattro costrutti: azioni motorie (a cui è legato il ritardo psicomotorio), agency e ownership, abitudine e schemi motori innati. I sintomi motori sono inclusi tra i criteri diagnostici della depressione e sono particolarmente noti per essere presenti in soggetti con diagnosi grave di disturbo depressivo maggiore (Parker, 2000).

Sistemi per i processi sociali. Lo scarso funzionamento sociale, in questo caso caratteristico della depressione, è incluso in questo dominio. È costituito da diversi costrutti tra cui percezione e comprensione di se, affiliazione e attaccamento, percezione e comprensione degli altri. Caratteristica della depressione è anche l'anedonia sociale, ovvero scarso interesse per contesti sociali ma anche maggiore sensibilità al rifiuto sociale. Questo dominio correla in modo evidente con il PVS, ci sono studi che dimostrano che individui affetti da depressione mostrano minore piacevolezza alle ricompense sociali, ad esempio è stato osservato che una ridotta attività neurale al rifiuto sociale durante un compito di feedback sociale predice in modo considerevole l'insorgenza di sintomi depressivi (Pegg et al., 2019; Pegg et al., 2021), suggerendo che questa caratteristica potrebbe rappresentare un marker psicobiologico del disturbo depressivo.

Il concetto alla base di questo progetto è che mettendo insieme i diversi livelli di analisi dei domini potremo avere una maggiore comprensione non solo della stessa psicopatologia ma anche dei fattori che ne determinano la vulnerabilità. Infatti, data la pervasività del disturbo depressivo maggiore è, ad oggi, una priorità fondamentale migliorare l'identificazione precoce del rischio di depressione per prevenire l'insorgenza di una depressione conclamata (Dell'Acqua et al., 2023). In realtà un'analisi appropriata dei sintomi dovrebbe concentrarsi su come questi si modificano nel tempo e non solo sulla loro insorgenza, in quanto definendo la psicopatologia su una

dimensione continua diventa difficile determinare un limite significativo di presenza/assenza, per cui non si può del tutto escludere la presenza di psicopatologia (Shankman et al., 2015).

1.3 Anedonia e Sistemi di Valenza Positiva come dimensione di rischio per la depressione

Il piacere è la sensazione capace di stimolare la motivazione ad un comportamento che soddisfa un bisogno dell'individuo, o che semplicemente porta ad una ricompensa gratificante. È possibile distinguere due tipi di piacere: un piacere di tipo anticipatorio che sostiene il desiderio e la motivazione nel mettere in atto un determinato comportamento, è la capacità di rappresentare mentalmente l'esperienza gratificante della ricompensa; il piacere consumatorio è invece l'esperienza di soddisfazione vera e propria successiva all'azione.

L'anedonia, già descritto come uno dei sintomi principali della depressione, viene tendenzialmente definita come l'incapacità di provare appagamento o interesse nei confronti di attività precedentemente ritenute piacevoli (APA, 2000). Tuttavia, la ricerca recente mette in evidenza come l'anedonia sia un costrutto multidimensionale e complesso, indispensabile per la diagnosi ed il trattamento della depressione in quanto è uno dei sintomi più resistenti al trattamento (Luking et al. 2016; Mao et al. 2021). Inoltre, l'anedonia non è solo un correlato ma anche un indicatore di rischio della psicopatologia: ad esempio, l'anedonia auto-riferita può essere un forte indicatore di peggioramento dei sintomi, oltre ad essere un fattore predittivo di suicidio ed ideazione suicidaria, in quanto i sintomi di anedonia persistono, o in alcuni casi si aggravano, anche in presenza di una cura farmacologica che regola altri sintomi cognitivi e affettivi della depressione (Craske et al., 2016).

Alla base del costrutto dell'anedonia vi è il sistema di elaborazione della ricompensa, della quale distinguiamo tre fasi: “gradimento” è l'impatto edonico della ricompensa, “desiderio” inteso come la forza che spinge all'azione, “apprendimento” ovvero associazioni e cognizioni predittive (Berridge et al. 2009). L'esperienza del provare piacere si configura con un insieme di processi che includono diverse regioni cerebrali, tra le quali ora è utile citare lo striato ventrale (VS). Diversi studi condotti sulla risposta

striatale alla ricompensa affermano che vi è un'attenuazione di questa in pazienti con disturbo depressivo (Luking et al., 2016). Dunque, visto lo stretto legame presente tra il sintomo dell'anedonia e l'ipoattivazione e la riduzione del volume dello striato, possiamo supporre che una disfunzione di questa rete possa essere associata al deficit di elaborazione della ricompensa presente in pazienti con depressione.

Questo particolare interesse nei confronti della risposta attenuata alla ricompensa è dovuto al fatto che si suppone che questo sintomo possa essere un indicatore precoce della depressione. Esistono diversi studi a sostegno dell'ipotesi che l'anedonia possa essere un promettente endofenotipo della depressione, una rassegna di questi (Pizzagalli et al., 2014) propone che l'anedonia possa insorgere come risultato dei fattori di stress sui percorsi dopaminergici mesocorticolimbici e dunque portare successivamente allo sviluppo del disturbo depressivo. Uno studio cardine di Forbes et al. (2007) ha messo in evidenza questo aspetto: un campione di adolescenti con depressione hanno mostrato scelte insolite relative alla ricompensa. Nello specifico, in condizioni di alta probabilità di ricevere una ricompensa, coloro che soffrivano di depressione non riuscivano a scegliere opzioni di ricompensa di alta entità più spesso rispetto a opzioni di ricompensa di bassa entità. Inoltre, in alcune situazioni, la depressione potrebbe comportare la messa in atto di una strategia rigida e generalizzata nel rispondere alla ricompensa, indipendentemente da eventuali mutevoli contingenze. Questi risultati in adolescenti di undici anni hanno predetto lo sviluppo di disturbi depressivi o sintomi depressivi un anno dopo. I risultati di uno studio di Vrieze et al. (2013) hanno indicato che i pazienti con depressione, in particolare quelli con punteggi più elevati di anedonia, sono caratterizzati da una ridotta capacità di modulare il comportamento in funzione della ricompensa. Inoltre, la riduzione dell'apprendimento della ricompensa ha aumentato le probabilità che la diagnosi di disturbo depressivo persista dopo otto settimane di trattamento.

In letteratura ci sono diversi studi che mettono in evidenza come i livelli di anedonia non solo possano predire la possibilità di sviluppare il disturbo depressivo maggiore, ma anche il decorso della malattia. Uno studio di Johnson et al. (2007) ha descritto su un campione di pazienti con depressione, come coloro che ricordavano una percentuale maggiore di parole positive e le avevano definite come autodescrittive mostravano un miglioramento sintomatico maggiore.

Questo aspetto è legato al funzionamento dei Sistemi di Valenza Positiva del modello RDoC. Tale dominio si articola in tre costrutti che riflettono le tre fasi della risposta alla ricompensa: reattività alla ricompensa, valutazione della ricompensa e apprendimento della ricompensa. Il costrutto della reattività alla ricompensa è quello che controlla il desiderio e che prepara l'individuo ad una ricompensa, che sia reale o solo presunta. Il costrutto di valutazione della ricompensa si configura con tutte le possibili ipotesi di ricezione della ricompensa, quindi probabilità, costi e benefici sulla base di agenti esterni o interni, contesto sociale ed esperienze pregresse. Il costrutto di apprendimento della ricompensa consente di modificare il comportamento dell'individuo sulla base dell'acquisizione di informazioni da esperienze passate, quindi stimoli e comportamenti che in passato hanno portato ad un esito positivo. Questi tre costrutti fanno riferimento a componenti e circuiti cerebrali distinti, per questo motivo i deficit che ne derivano possono dare origine a forme diverse di anedonia (Rømer Thomsen et al., 2015).

CAPITOLO II

LA DISPOSIZIONE AFFETTIVA NEL RISCHIO DI DEPRESSIONE E ANEDONIA

2.1 Modelli affettivi nella depressione

All'interno della presente analisi è utile introdurre un accenno ai sistemi motivazionali, i quali determinano i pattern di risposta dell'individuo agli stimoli ambientali. La depressione è fortemente associata ad una disregolazione dei sistemi motivazionali appetitivo e difensivo, in aggiunta questi pattern di risposta sembrano essere presenti anche prima della manifestazione conclamata del disturbo e dunque sembrano configurarsi come un fattore di rischio per la patologia depressiva.

2.1.1 I sistemi motivazionali: appetitivo e difensivo

Diversi autori hanno concettualizzato la risposta degli individui agli stimoli esterni, a seconda che siano positivi o avversivi, in due sistemi motivazionali: il sistema appetitivo e il sistema difensivo, i quali chiaramente si riferiscono al parametro motivazionale che guida il comportamento umano e animale. L'equilibrio tra questi due sistemi determina lo stile affettivo dell'individuo, dunque la sua risposta comportamentale sia sana che patologica (Davidson et al., 2000). Il sistema appetitivo si associa alla risposta a stimoli gratificanti e piacevoli, quali ad esempio cibo, sesso, interazioni sociali, dunque guida comportamenti di avvicinamento e la pianificazione di schemi d'azione volti alla promozione del benessere dell'individuo stesso (Schultz, 2015); il sistema difensivo è un sistema di risposta associato a stimoli spiacevoli, promuove la pianificazione di comportamenti e la mobilitazione di energie volte ad affrontare lo stimolo minaccioso reale o eventuale. Tuttavia, può anche associarsi a comportamenti di fuga tesi all'evitamento della minaccia (LeDoux, 2012).

Lo stile affettivo dell'individuo si configura con le differenze individuali nell'attivazione dei due sistemi motivazionali. L'interazione tra questi due sistemi permette la sopravvivenza dell'essere umano, volta alla pianificazione di comportamenti di *coping* al fine di salvaguardare la sopravvivenza. Si ritiene che le

variazioni dello stile affettivo siano alla base della psicopatologia, in modo particolare della depressione.

Non è ancora chiaro come la depressione sia legata a deficit specifici nella reattività emotiva, soprattutto poiché ci sono diverse teorie contrastanti e poche evidenze empiriche. Ad esempio, le teorie cognitive della depressione (Beck, 1987) sostengono che l'umore depresso sia legato all'elaborazione preferenziale di stimoli negativi. Sulla base di queste teorie è nata l'**ipotesi del potenziamento negativo**, la quale sostiene che nella depressione la presenza di uno stato dell'umore negativo contribuisca al potenziamento della reattività verso stimoli che hanno valenza affettiva negativa. Secondo i cognitivisti, l'umore influenzerebbe l'elaborazione cognitiva del soggetto, connotandola in modo congruente al tono dell'umore; dunque l'umore depresso faciliterebbe lo sviluppo di distorsioni cognitive che, a loro volta, producono un'interpretazione cognitiva negativa degli eventi, in grado di generare reazioni disforiche (Beck, 1976, 1979). Tuttavia, le ricerche empiriche a sostegno di questa ipotesi sono scarse. Un'altra visione è l'**ipotesi dell'attenuazione positiva**, la quale sostiene che nella patologia depressiva, invece di assistere ad un potenziamento della reattività emotiva verso gli stimoli negativi, sia presente un pattern caratterizzato da un'attenuazione della risposta emotiva verso stimoli positivi (Clark e Watson, 1991). Questa ipotesi è coerente con la presenza di anedonia, ma anche con la presenza di altri sintomi cardinali della depressione come il ritardo psicomotorio, stanchezza e apatia. In questo caso, le evidenze empiriche sono in continua crescita (Bylsma et al., 2008; Bylsma, 2021). È evidente come queste due teorie possano idealmente compensarsi a vicenda, poiché la prima fa riferimento solo agli stimoli negativi mentre la seconda esclusivamente agli stimoli positivi. Recenti evidenze empiriche hanno mostrato che la depressione è caratterizzata da una ridotta reattività emotiva a tutti gli stimoli, indipendentemente dalla loro valenza. Questa ipotesi, già citata in precedenza, è definita come l'**ipotesi dell'insensibilità al contesto emotivo** (ECI). È basata su teorie evolutive che descrivono la depressione come il prodotto di un disimpegno ambientale che si manifesta attraverso una diminuzione delle normali risposte emotive, psicofisiologiche e comportamentali a stimoli piacevoli e spiacevoli. Una meta-analisi di 19 studi (Bylsma et al., 2008) ha dimostrato che individui affetti da depressione dimostrano un generale appiattimento emotivo a tutti gli stimoli (dunque a prescindere dalla valenza emotiva) sia a livello comportamentale (ad esempio, McIvor et al., 2021),

sia a livello soggettivo (ad esempio, Benning e Oumeziane, 2017) e fisiologici (ad esempio, Benning e Oumeziane, 2017). È evidente come questa ridotta reattività emotiva può essere concettualizzata come un ridotto funzionamento dei sistemi di valenza positiva e negativa della RDoC.

In soggetti con depressione è possibile riscontrare un ridotto funzionamento di alcune aree del sistema dopaminergico mesocorticolimbico implicate nell'elaborazione della ricompensa, in particolare dell'attività del nucleo caudato bilateralmente e dello striato ventrale, in risposta al raggiungimento della ricompensa (Pizzagalli et al., 2009). La ridotta risposta dei circuiti neurali coinvolti nella ricompensa risulta essere associata al livello di severità del sintomo di anedonia (Liu et al., 2014). In particolare, l'ipoattivazione di questo circuito sembra essere caratterizzata da una minore attivazione del *nucleus accumbens* (NAc) e dell'area tegmentale ventrale (VTA). Lo studio di Pizzagalli et al. (2009) ha indagato le fasi di anticipazione e consumo della ricompensa in soggetti con depressione in un compito di incentivazione monetaria ritardata (*money incentive delay task*) utilizzando la risonanza magnetica funzionale (fMRI). Da un punto di vista comportamentale, i partecipanti con depressione hanno confermato la presenza di anedonia, mostrando una ridotta affettività positiva per gli stimoli di ricompensa e minore attivazione dopo i guadagni. Durante la risposta alla ricompensa, i soggetti depressi rispetto al gruppo di controllo ha mostrato una ridotta attivazione del *nucleus accumbens* sinistro e del caudato dorsale bilateralmente.

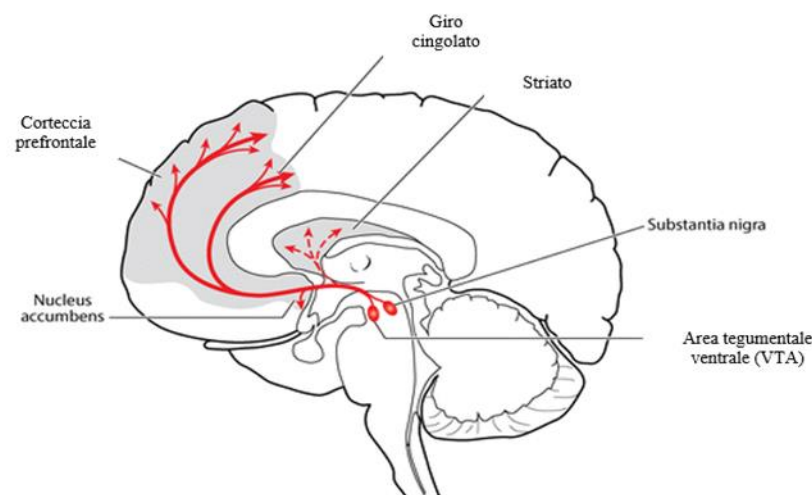


Figura 2.1. illustrazione schematica delle vie dopaminergiche mesolimbiche e mesocorticali. (Tratto da Pizzagalli, 2014).

2.1.2 Il modello dimensionale delle emozioni

L'emozione è caratterizzata come un'esperienza soggettiva e non unica in quanto influenzata da molteplici variabili, quali cultura di appartenenza, sesso, età, legate all'esperienza del singolo individuo. Secondo la prospettiva motivazionale, le emozioni sono definite come disposizioni all'azione, ovvero come stati di disponibilità/non disponibilità dell'individuo ad interagire con l'ambiente, quindi determinanti nella scelta dell'individuo di interazione o evitamento dello stimolo (Frijda, 1986). Diverse sono le posizioni teoriche assunte dagli autori riguardo la natura, l'origine e la funzione delle emozioni, ma in questa sede è importante occuparsi di uno dei tanti modelli che si sono resi utili nel comprendere la natura di un'esperienza estremamente complessa come quella emotiva, ovvero il modello dimensionale proposto da Lang e colleghi (1998).

Secondo questo modello, l'emozione come disposizione all'azione in risposta ad un evento scatenatosi si basa su tre sistemi: il sistema soggettivo, il sistema comportamentale e quello fisiologico. Il sistema soggettivo, solitamente espresso tramite il linguaggio verbale, rappresenta la singola esperienza dell'individuo; il sistema comportamentale rappresenta i cambiamenti motori, intesi non solo come azioni ma anche minimi cambiamenti posturali ed espressivi, messi in atto dal soggetto e che esplicano l'intenzione di allontanamento, attacco o fuga dallo stimolo; il sistema fisiologico regola le risposte viscerali a stimoli con valenza emotiva. Questi tre sistemi, nonostante siano indipendenti, sono strettamente legati l'uno all'altro e hanno un ruolo fondamentale nel determinare la reattività emozionale dell'individuo. Per descrivere precisamente uno stato emotivo è utile analizzare sia la direzione della spinta motivazionale (appunto, di avvicinamento o di allontanamento) e l'intensità di questa (Miller, 1966). Questi due parametri si configurano con le due dimensioni principali del modello: valenza ed *arousal* che caratterizzano ogni stato emotivo.



Figura 2.2. Modello dimensionale delle emozioni. Le emozioni sono distribuite su una scala bidimensionale, lungo gli assi di valenza e attivazione. (Adattato da Barret e Bar, 2009).

Quando parliamo di valenza ci riferiamo alla prima distinzione utile di un'emozione, ovvero la sua piacevolezza o spiacevolezza; questa spesso corrisponde alla spinta motivazionale sottostante in quanto emozioni di tipo piacevole sono tipicamente attivate dal sistema di approccio, e viceversa. In realtà si è visto che questo assunto non è sempre valido, ad esempio, nel caso della rabbia, si innescano comportamenti di avvicinamento nonostante si tratti di un'emozione spiacevole. Questo è dunque uno dei casi di dissociazione tra direzione motivazionale e valenza percepita (Berkman e Lieberman, 2010).

Lang e colleghi (1997) hanno sviluppato un database di immagini (*International Affective Picture Processing*, IAPS) basate sul modello dimensionale delle emozioni. È composto da 1000 immagini di diverse categorie semantiche, ognuna delle quali differisce dall'altra per valutazione lungo le dimensioni di attivazione e salienza. È interessante in quanto consente di essere utilizzato per replicare studi sperimentali in tutto il mondo.

2.2 Il riflesso di startle: una misura psicofisiologica della disposizione affettiva

2.2.1 Il riflesso di startle

Negli ultimi decenni c'è stato un aumento degli studi che utilizzano il paradigma della modulazione affettiva del riflesso di *startle* (ASM) per indagare i processi emotivi e

attenzionali sani e patologici. Tale interesse può essere attribuito a diversi fattori: primo tra tutti, l'elevata sensibilità di questo indice a processi come l'assuefazione, la sensibilizzazione e la modulazione affettiva. Inoltre essendo una risposta spontanea non è influenzabile dal controllo intenzionale ed è resistente sia agli effetti della domanda da parte dello sperimentatore che a bias di risposta (Grillon et al., 2003).

Il riflesso di *startle* (in italiano riflesso di sobbalzo) consiste in una rapida contrazione sequenziale del muscolo *orbicularis oculi* con lo scopo di facilitare una reazione di attacco/fuga e protezione. Il riflesso di *startle* è un riflesso di allarme elicitato da uno stimolo transitorio, intenso e improvviso presentato nell'ambiente dell'individuo.

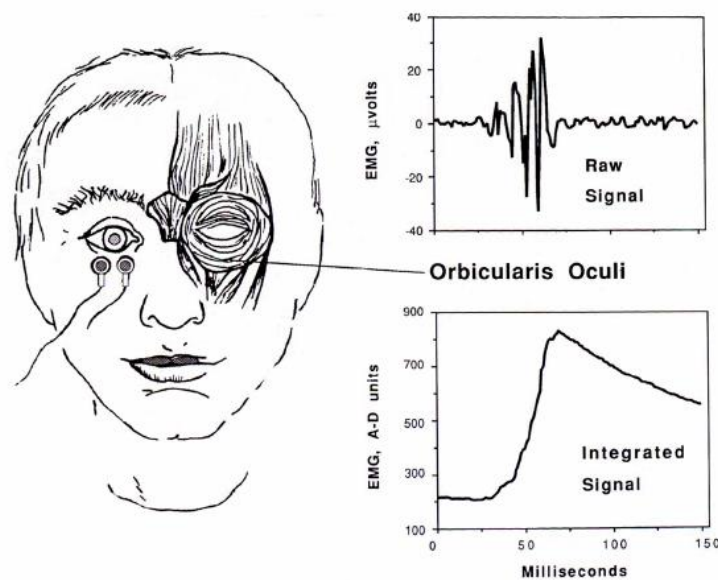


Figura 2.3. Esempio di montaggio degli elettrodi per la misurazione dell'attività elettromiografica del muscolo *orbicularis oculi*.

Negli esseri umani la risposta di trasalimento viene misurata registrando il riflesso di *startle* attraverso il battito di ciglia, l'ammiccamento consiste in una rapida contrazione del muscolo orbicolare dell'occhio che è innervato dal nervo facciale. La risposta può essere suscitata da stimoli uditivi, visivi o tattili. La maggior parte degli studi utilizza stimoli uditivi, ovvero rumori brevi fino a 50 ms, solitamente a banda larga o rumore bianco ad alta intensità. L'attività elettrica associata alla contrazione del muscolo orbicolare dell'occhio può essere rilevata con un EMG utilizzando due elettrodi posizionati sotto un occhio.

A seconda del periodo di latenza in cui il riflesso viene misurato, lo *startle* può essere indicativo di processi differenti. Con una latenza media di circa 40 ms dalla

presentazione dello stimolo si osserva la modulazione attentiva del riflesso di *startle*. In modo particolare, se si presenta uno stimolo di moderata intensità (detto *prepulse*) circa 30-50 ms prima della presentazione dello *startle probe*, il *prepulse* cattura l'attenzione riducendo l'ampiezza del riflesso di *startle*. Questo fenomeno è noto come *prepulse inhibition*: più risorse attentive sono allocate sullo stimolo *prepulse*, tanto più sarà ridotta l'ampiezza del riflesso. Il massimo effetto inibitorio si osserva a 300 ms dalla presentazione dello *startle probe*. La sua funzione è quella di predisporre l'organismo ad una risposta adeguata che avviene a livello sottocorticale, in quanto tutti gli elementi informativi non sono ancora giunti ad un livello corticale di elaborazione consapevole. Man mano che l'elaborazione dell'informazione emotigena diventa consapevole, l'inibizione attentiva dello *startle* lascia posto alla modulazione affettiva. Difatti, a partire da 500 ms circa è possibile osservare la modulazione affettiva del riflesso di *startle*. Ampiamente dimostrato in letteratura (cfr. Lang et al., 1993; Lang et al., 1997; Davis, 2000) che l'ampiezza del riflesso di *startle* dipende dal contesto emozionale in cui viene elicitato: l'ampiezza del riflesso è potenziata nel caso in cui venga elicitata in un contesto emotivamente spiacevole ed è inibita nel caso in cui venga elicitata in un contesto piacevole. La modulazione affettiva del riflesso di *startle* in risposta ad immagini con connotazione emotiva sembra essere legata ad un'attivazione dei sistemi motivazionali sottostanti (Allen et al., 1999). Inoltre, la sistematicità con cui si presenta questo fenomeno ha reso possibile ipotizzare che una variabilità nell'ampiezza del riflesso di *startle* possa essere indice di una disregolazione del sistema appetitivo o difensivo (Palomba et al. 2004).

Comunemente gli stimoli affettivi sono presi da librerie standardizzate di immagini, ad esempio l'*International Affective Picture System* (IAPS). Generalmente le ampiezze del riflesso di *startle* sono inibite per immagini piacevoli, intermedie per stimoli neutri e risposte potenziate, quindi più forti, per stimoli spiacevoli. Specificatamente, è infatti stato dimostrato che il riflesso di *startle* riflette l'azione dei due sistemi cerebrali motivazionali, il sistema appetitivo e il sistema difensivo.

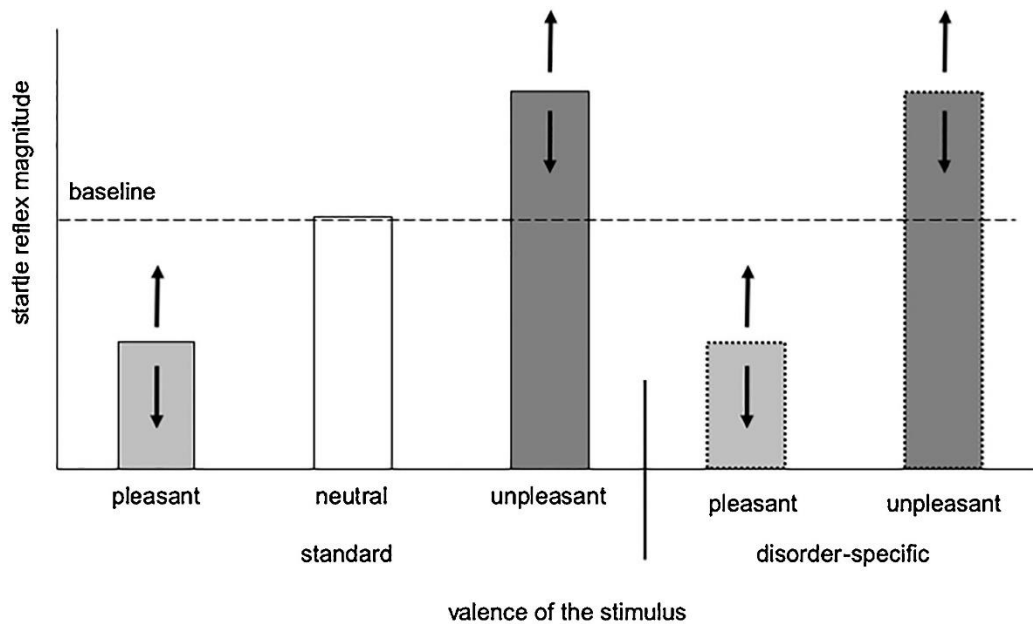


Figura 2.4. Ampiezza del riflesso di startle mentre i soggetti osservano immagini a contenuto emotivo spiacevole, piacevole o neutro. La psicopatologia può provocare deviazioni di questo pattern. (Boecker et al. 2019)

2.2.2 Il riflesso di startle nella depressione e anedonia

Lo studio del riflesso di *startle* rappresenta un promettente contributo nello studio della disregolazione motivazionale, sia come correlato della depressione che come potenziale meccanismo di vulnerabilità.

Teoricamente, sono possibili otto deviazioni dal modello lineare osservato in individui sani in relazione a standard piacevoli e spiacevoli. In questo caso, facendo riferimento agli studi già presenti, analizzeremo la mancata attenuazione a stimoli piacevoli e il mancato potenziamento a stimoli spiacevoli presente in individui con depressione (Boecker et al., 2019).

Storicamente, la depressione è stata associata ad una maggiore attivazione dei sistemi di valenza negativa e una ridotta sensibilità dei sistemi di valenza positiva (Clark e Watson, 1991). Questo, assieme alle teorie cognitive della depressione, suggeriscono che gli individui con questo disturbo dovrebbero mostrare un aumento delle reazioni fisiologiche a stimoli negativi. Tuttavia, nessuno degli studi esaminati ha portato a questi risultati, al contrario hanno fornito prove del fatto che gli individui con depressione presentano una generale attenuazione delle risposte fisiologiche sia per

stimoli positivi che negativi (in accordo con il modello ECI). L'attenuazione ridotta del riflesso di *startle* durante l'elaborazione di stimoli piacevoli potrebbe indicare un'iporeattività del sistema appetitivo che generalmente è collegata ai sintomi dell'anedonia. Allen et al. (1999) sono stati i primi ad utilizzare lo *startle* come paradigma per lo studio della componente affettiva nella depressione. Il loro studio ha dimostrato che in individui con depressione rispetto al gruppo di controlli sani non è presente alcun potenziamento del riflesso di *startle* per stimoli spiacevoli, né attenuazione per stimoli piacevoli. La maggior parte degli studi che hanno provato a replicare tale condizione hanno ottenuto gli stessi risultati (O'Brien-Simpson et al., 2009; Dichter et al., 2008; Moran et al., 2012; Mneimne et al., 2008; per una rassegna si veda Boecker & Pauli, 2019), ad esempio uno studio di Kaviani et al. (2004) ha dimostrato che in individui con alti livelli di anedonia è presente un generale appiattimento della risposta emotiva sia in risposta a stimoli spiacevoli che piacevoli. Inoltre, anche dalle analisi delle valutazioni soggettive è emerso che il gruppo sperimentale ha valutato le clip piacevoli come meno piacevoli e le clip spiacevoli come meno spiacevoli rispetto al gruppo di controllo. Questi risultati sembrano essere caratteristici dei disturbi depressivi e, in particolare, dell'anedonia, difatti questo studio ha anche dimostrato che l'appiattimento della risposta emotiva non si verifica in pazienti con disturbi d'ansia.

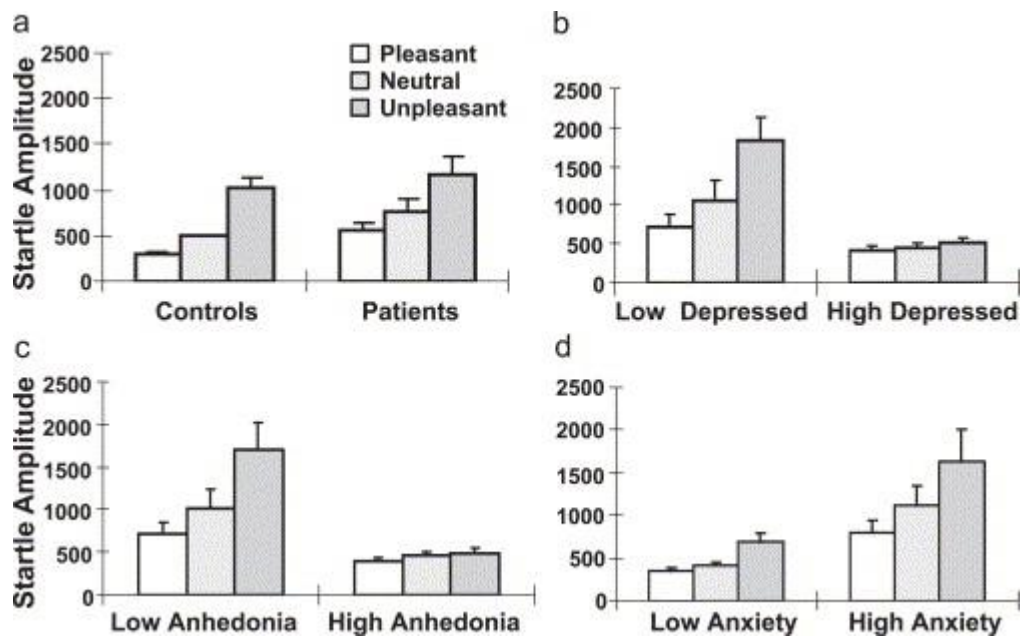


Figura 2.5. Ampiezze medie del riflesso di startle per clip piacevoli, neutre e spiacevoli in pazienti e controlli e in sottogruppi di pazienti creato sulla base dei punteggi di depressione, anedonia o ansia. (Adattato da Kaviani et al., 2004)

Risultati simili sono stati ottenuti per individui con depressione subclinica (Mneimne et al., 2008; Messerotti Benvenuti et al., 2020). In particolare, quest'ultimo studio ha confermato la presenza di una riduzione del potenziamento del riflesso di *startle* a stimoli spiacevoli negli individui con disforia rispetto ai controlli sani. Tuttavia, entrambi i gruppi non hanno mostrato un'attenuazione del riflesso di *startle* in risposta a stimoli piacevoli rispetto a quelli neutri.

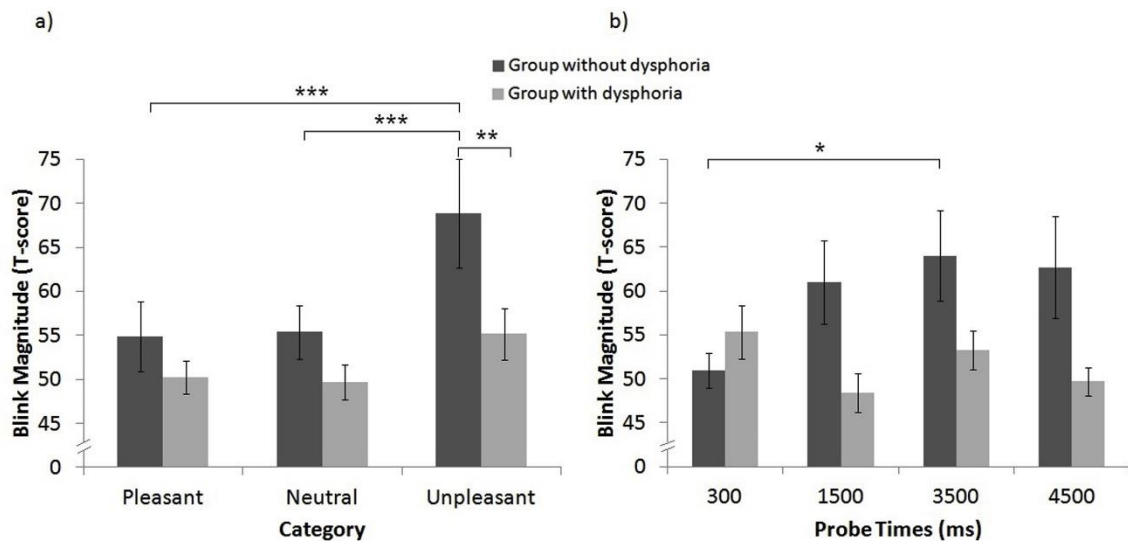


Figura 2.6. Ampiezza media del riflesso di startle per immagini piacevoli, neutre e spiacevoli nel gruppo con disforia e senza disforia. Lo startle probe è stato presentato 300, 1500, 3500, 4500 ms dopo l'inizio delle immagini a contenuto emozionale. (Adattato da Messerotti Benvenuti et al., 2020)

Mneimne et al. (2008), utilizzando la stessa metodologia sempre su individui disforici, hanno ottenuto risultati congruenti con l'ipotesi di un'ipoattivazione del sistema motivazionale appetitivo, in quanto il gruppo di soggetti disforici non ha mostrato un'attenuazione del riflesso durante la visione di immagini positive.

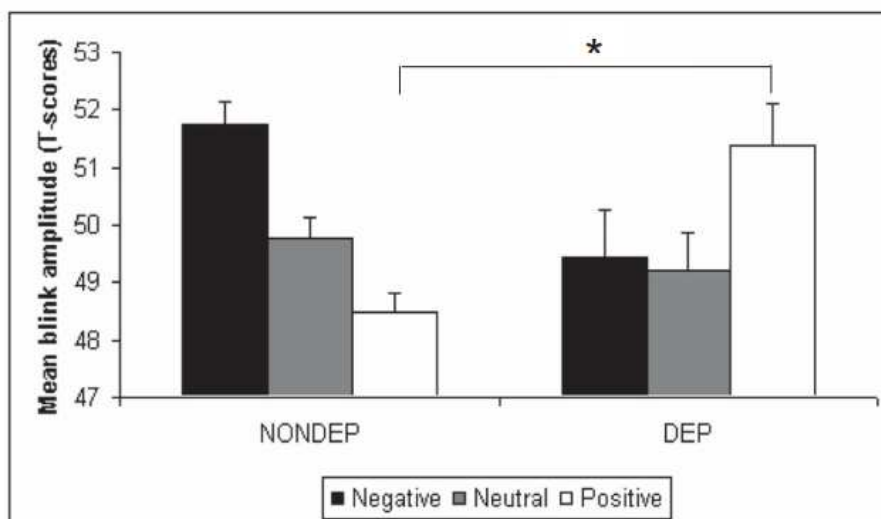


Figura 2.7. Risposte di startle per i gruppi di soggetti non depressi (NONDEP) e disforici (DEP). Le barre di errore indicano gli errori standard della media. L'asterisco (*) indica la presenza di una differenza significativa (Adattato da Mneimne et al. 2008).

I dati presenti in letteratura riguardo la modulazione affettiva del riflesso in risposta a stimoli piacevoli sono più discordanti, plausibilmente perché lo *startle*, essendo principalmente una risposta difensiva, potrebbe essere più utile come misura del sistema motivazionale difensivo piuttosto che di quello appetitivo (Messerotti Benvenuti et al., 2020).

Uno studio di Kaviani et al. (2004) già citato precedentemente, ha mostrato una correlazione tra l'attenuazione della modulazione del riflesso di *startle* e l'anedonia nei pazienti depressi, tuttavia un altro studio non ha trovato alcuna associazione con l'anedonia (Allen et al. 1999) e un terzo studio ha riscontrato livelli simili di potenziamento dello *startle* a immagini positive in individui con anedonia e *arousal* ansioso (Larson et al. 2007). In generale, nella letteratura attuale sono presenti pochi studi su anedonia e riflesso di *startle*, i quali mostrano comunque risultati contrastanti.

PARTE SECONDA

CAPITOLO III

LA RICERCA

1.1. Introduzione e ipotesi sperimentali

Nei capitoli precedenti sono state evidenziate le caratteristiche principali della depressione e, in modo particolare, è stata presa in considerazione l'anedonia, la quale rappresenta uno dei sintomi più precoci del disturbo e più difficile da trattare. Per anedonia si intende l'incapacità, totale o parziale, di provare soddisfazione, appagamento e piacere per le consuete attività piacevoli. Evidenze crescenti suggeriscono come l'anedonia possa essere un buon predittore di depressione o sintomatologia depressiva (Pizzagalli et al., 2014; Forbes et al., 2007; Vrieze et al., 2013).

Su questa base, è stato introdotto uno dei modelli principali che spiega il funzionamento emozionale in individui con o a rischio per depressione: il modello dell'insensibilità al contesto emotivo (ECI) (Bylsma et al. 2008). Tale modello si basa sull'assunto che negli individui con depressione si verifichi un generale appiattimento emotivo non relato alla valenza degli stimoli. Alla base di questo, sembra esserci un ridotto funzionamento dei sistemi motivazionali appetitivo e difensivo. Diversi studi illustrano come l'anedonia si associ all'appiattimento della risposta emotiva verso stimoli piacevoli (Kaviani et al., 2004; Mneimne et al., 2008; Messerotti Benvenuti et al., 2020; Larson et al., 2007), questo aspetto è coerente con l'ipotesi dell'attenuazione positiva, integrata successivamente nel modello ECI.

Una specifica misura dell'elaborazione affettiva è l'utilizzo del paradigma di *startle*, il quale rivela, in individui sani, un potenziamento verso stimoli negativi e un'attenuazione del riflesso verso stimoli positivi. In linea con il modello ECI, diverse evidenze riportano una ridotta attenuazione del riflesso di *startle* durante la visione di stimoli piacevoli in individui con depressione (ad es. Kaviani et al., 2004, O'Brien-Simpson et al., 2009; Allen et al., 1999).

L'obiettivo del presente studio, era quello di investigare l'associazione tra anedonia e modulazione affettiva del riflesso di *startle* in un campione non clinico. La modulazione

affettiva del riflesso di *startle* è stata studiata attraverso la presentazione di stimoli uditivi (*startle probes*) durante la fase di elaborazione tardiva (1500, 3500 ms) di immagini con diversa valenza affettiva, in individui sani con punteggi variabili di anedonia.

In particolare, è stato ipotizzato che:

- Livelli di anedonia più elevati si associassero ad una ridotta attivazione del sistema motivazionale appetitivo, ovvero ad una mancata attenuazione del riflesso di *startle* durante la visione di immagini piacevoli.
- A livello soggettivo, livelli di anedonia più elevati si associassero ad una valutazione delle immagini piacevoli come meno positive e meno attivanti.

1.2. Metodo

1.2.1. Partecipanti

Il presente studio è parte di un più ampio progetto di ricerca. I partecipanti sono stati selezionati sulla base della compilazione online del questionario *Beck Depression Inventory-II* (BDI-II; Beck, Steer, e Brown, 1996; versione italiana di Ghisi, Flebus, Montano, Sanavio, e Sica, 2006). I partecipanti con un punteggio inferiore a 12 nella versione online di BDI-II sono stati invitati a partecipare allo studio. Al fine di confermare l'assenza di episodi depressivi pregressi, depressione maggiore attuale o disturbo bipolare, ai partecipanti è stato somministrato il modulo A dell'intervista clinica semi-strutturata *Structured Clinical Interview for DSM-5* (SCID 5-CV; First et al., 2016; Versione italiana di Fossati e Borroni, 2017). Nel presente studio, sono stati inclusi 23 partecipanti [15 F, 8 M, età media (M) = 21.9, deviazione standard (SD) = 1.44, punteggio BDI-II M = 3.32, SD = 3.13, punteggio scala Anedonia (piacere) M = 42.4, SD = 3.79]. I criteri di esclusione adottati sono stati l'assenza di patologie neurologiche e/o psichiatriche e l'utilizzo di farmaci che interagiscono con la normale attività del sistema nervoso centrale. Le caratteristiche demografiche del campione sono riportate nella Tabella 3.1.

Al termine della sessione sperimentale, nei giorni successivi, al partecipante veniva chiesto di compilare un ulteriore questionario *self report* al fine di valutare i sintomi di anedonia.

1.2.2. Strumenti

Gli strumenti utilizzati nella raccolta dei dati sono due questionari *self report* al fine di valutare la presenza o l'assenza di sintomi di anedonia, e il modulo A della SCID 5-CV. Inoltre, è stato utilizzato uno strumento successivamente al compito principale al fine di ottenere una valutazione soggettiva degli stimoli affettivi utilizzati durante la sessione. I dettagli degli strumenti utilizzati sono riportati in seguito.

- *Beck Depression Inventory-II*: questionario *self report* valido e affidabile al fine di valutare la presenza/assenza e la gravità dei sintomi depressivi nelle ultime due settimane. È composto da 21 item, le risposte sono fornite su una scala Likert a quattro punti (0-3) e i punteggi vanno da 0 a 63 con punteggi più alti che indicano sintomi depressivi più gravi. Nella versione italiana, un punteggio di 12 è stato riportato come *cut-off* ottimale per sintomatologia depressiva lieve (Ghisi et al., 2006).
- *Intervista clinica strutturata per il DSM-5*: Il modulo A della SCID-5-CV è stato somministrato per valutare la presenza o l'assenza di sintomi depressivi al fine di escludere individui con depressione maggiore, distimia o disturbo bipolare. Il modulo A dell'intervista SCID-5-CV è stato somministrato da uno psicologo qualificato che aveva precedenti esperienze nella somministrazione di interviste cliniche strutturate.
- *Compito di visione passiva emozionale*: il paradigma sperimentale consisteva in un compito di visione passiva di immagini a diverso contenuto emozionale. Ai partecipanti, posti ad un metro di distanza dallo schermo, è stato chiesto di osservare 72 diapositive suddivise in base alla valenza (piacevole, neutra, spiacevole) e all'*arousal* (alta-bassa attivazione). Sono state ripartite in 3 categorie: 24 piacevoli ad alto *arousal*, 24 neutre a basso *arousal* e 24 negative ad alto *arousal*.
- *Scala di anedonia II*: questionario *self report* usato per valutare la sensibilità al piacere e al dispiacere. Si compone di 21 item autosomministrati, 12 item riferiti alla sottoscala *piacere* e 9 riferiti alla sottoscala *dispiacere*, nei quali il soggetto deve indicare il grado di piacere o di dispiacere procuratogli dalle diverse

situazioni (vissute realmente o immaginate) che gli vengono proposte. Le risposte sono fornite su una scala Likert a cinque punti (0-4) sia per il piacere che per il dispiacere. Il punteggio totale è compreso tra 0 e 48 per la sottoscala di piacere e tra 0 e 36 per quella di dispiacere.

Alla fine del compito sperimentale al partecipante sono state ripresentate 36 immagini (12 per ogni categoria emozionale), chiedendogli di valutare valenza e *arousal* tramite il *Self-Assessment Manikin* (SAM; Bradley & Lang, 1994)

VARIABILI	MEDIA (M)	DEVIAZIONE STANDARD (SD)
Età	21.9	1.44
Istruzione (anni)	14.8	1.75
BDI-II	3.32	3.13
Scala Anedonia (piacere)	42.4	3.79

Tabella 3.1. Variabili demografiche, punteggi BDI-II e della Scala di Anedonia (piacere). I dati sono riportati per media (M) e deviazione standard (DS).

1.2.3. Procedura

Dopo la firma del consenso informato da parte del partecipante, lo sperimentatore procedeva alla raccolta dei dati personali attraverso una breve intervista anamnestica e alla somministrazione del modulo A della SCID-5-CV. Successivamente, il partecipante veniva sottoposto ad un compito di visione passiva di immagini a contenuto emotivo, contemporaneamente venivano rilevate misure psicofisiologiche attraverso elettromiografia.

Nel dettaglio, dopo aver collegato i sensori per la rilevazione dell'elettromiografia, è stato somministrato il compito di visione passiva di immagini. Sono state selezionate 24 diapositive piacevoli, 24 neutre e 24 spiacevoli tratte dallo IAPS, standardizzate sulla base delle loro valutazioni di valenza (piacevole, neutra, spiacevole), *arousal* (alta – bassa attivazione) e controllo. Le immagini piacevoli, così come le immagini spiacevoli, erano altamente attivanti e rappresentavano scene di tipo erotico o sport estremi. Gli stimoli spiacevoli rappresentavano immagini a contenuto minaccioso come, ad esempio, aggressioni armate o animali in posizioni d'attacco. Le immagini neutre e con bassa

attivazione erano rappresentate da paesaggi urbani, oggetti di uso comune. Le immagini a contenuto emozionale piacevole e spiacevole sono state selezionate in modo da essere comparabili sulla base dei valori normativi di *arousal*.²

Venivano fornite le informazioni per lo svolgimento del compito e si svolgevano i trial di prova. Le immagini sono state presentate per 6000 ms su un monitor posto a circa 1 metro di distanza dal soggetto, ciascuna in una sequenza semi-randomizzata al fine di non mostrare due stimoli della stessa condizione emotiva in modo consecutivo. Ogni immagine era preceduta da un intervallo baseline di 3000 ms con una croce di fissazione posta al centro dello schermo. Inoltre, tra uno stimolo e il successivo era presente un intervallo inter-trial di durata variabile da 6000 a 8000 ms in cui compariva nuovamente la croce di fissazione. Per garantire che i partecipanti elaborassero correttamente le immagini, veniva chiesto di fissare la croce di fissazione e mantenere lo sguardo al centro dello schermo. Ogni trial era quindi suddiviso in baseline (3000 ms), stimolo (6000 ms) e intervalli inter-trial (ITI) (6000-8000 ms).

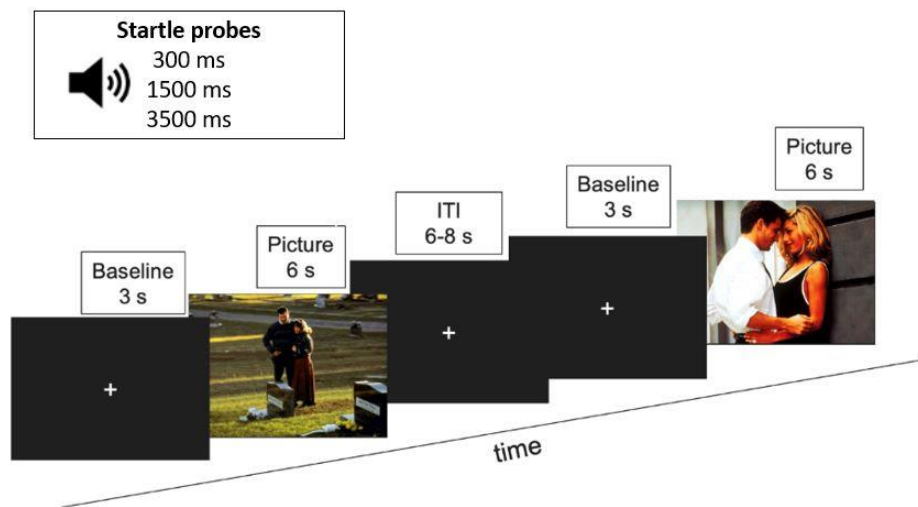


Figura 3.1. Esempio del compito sperimentale di visione passiva emozionale utilizzato.

Uno stimolo acustico veniva presentata in tre intervalli differenti (300, 1500 e 3500 ms dopo l'inizio della presentazione dell'immagine) in ogni prova. Inoltre, sono stati somministrati stimoli acustici anche durante ITI (300,1500,3500 ms dopo l'inizio dell'ITI). In questo modo, sono state ottenute otto epoche per condizione temporale

² Le valutazioni di valenza normativa media (*DS*) erano 7,0 (0,5), 4,9 (0,3) e 2,9 (0,7) rispettivamente per immagini piacevoli, neutre e spiacevoli. Le valutazioni di eccitazione normativa media (*DS*) erano 6,5 (0,4), 2,9 (0,7) e 6,5 (0,5) rispettivamente per immagini piacevoli, neutre e spiacevoli. Stimoli piacevoli e spiacevoli sono stati confrontati per le valutazioni di eccitazione ($p = .92$).

(300, 1500, 3500 ms) in ogni categoria emozionale (piacevole, neutra, spiacevole) e nell'ITI. Lo stimolo acustico consisteva in rumore bianco (100 dB, durata 50 ms, tempo di salita istantaneo) emesso in modo binaurale. Il compito è stato presentato da un computer Pentium IV su un 19-in. schermo del computer, utilizzando il software di presentazione E-prime 2.0 (Psychology Software Tools, Pittsburgh, PA, USA).

Al termine del compito di visione passiva, venivano nuovamente presentate 36 delle immagini mostrate in precedenza al fine di ottenere una valutazione dello stato emozionale dato della valenza emotiva dello stimolo, del livello di eccitazione e del grado di controllo utilizzando una versione computerizzata del *Self Assessment Manikin* (SAM). Dopo il completamento dell'autovalutazione della valenza emotiva e dell'eccitazione, i partecipanti sono stati sottoposti a un debriefing completo. L'intera procedura è durata circa 90 min.

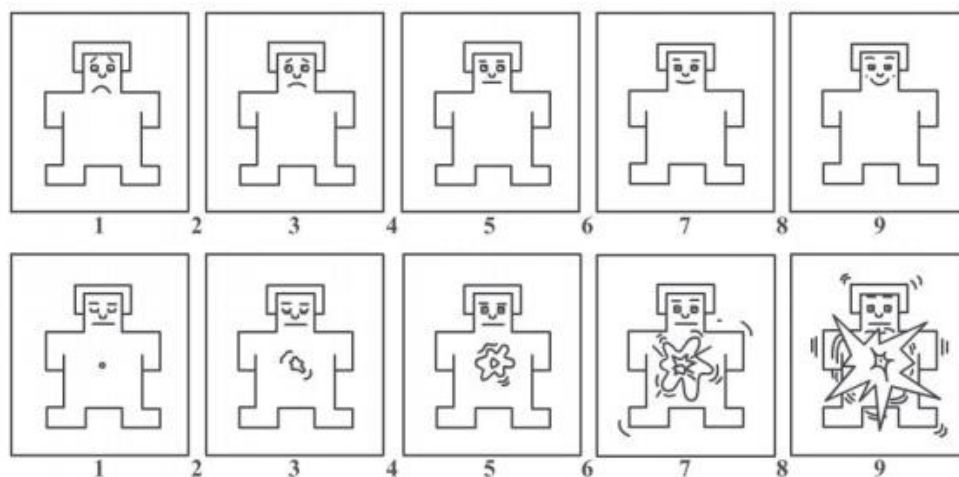


Figura 3.2. L'immagine rappresenta le scale di autovalutazione SAM: in alto la scala per la valutazione della valenza, mentre in basso quella per la valutazione dell'*arousal*. (SAM; Bradley & Lang, 1994)

Registrazione fisiologica. L'acquisizione dei dati fisiologici è stata eseguita utilizzando due coppie di elettrodi in Ag/AgCl del diametro di 8 mm posizionate l'una sul muscolo orbicolare sotto l'occhio destro, altra sopra e sotto l'occhio sinistro, per consentire in fase di riduzione del segnale la correzione degli artefatti provocati dagli ammiccamenti spontanei (*blink*) dei partecipanti. Per tutti gli elettrodi si è mantenuta l'impedenza al di sotto dei 5 k Ω . I segnali sono stati amplificati attraverso amplificatori ANT (ANT Neuro, Enschede, Paesi Bassi). Il segnale è stato registrato mediante amplificatori in AC in modo continuo durante la sessione sperimentale. La frequenza di campionamento del segnale era di 1000 Hz. Il segnale era registrato con un filtro passa-banda 0.3-40 Hz.

Riduzione dei dati EMG. Per la riduzione dei dati EMG e l'analisi delle risposte di *startle* è stato utilizzato il software Biopac Acqknowledge 5.0 (Biopac Systems Inc., USA). Il segnale è stato filtrato attraverso un filtro passa banda 28-500 Hz e rettificato e integrato con un intervallo temporale di 40 ms. Seguendo le raccomandazioni di Blumenthal et al. (2005), l'ampiezza del riflesso di *startle* è stata calcolata come la differenza tra il valore EMG al picco di risposta e il valore medio EMG durante la *baseline*, definita nel periodo di 50 ms prima dell'inizio dello *startle probe*. La risposta di picco è stata rilevata come valore EMG massimo in una finestra temporale di 20-250 ms dopo l'inizio del suono (*startle probe*) (Amrhein et al., 2004; Bradley et al., 1993; Dichter et al., 2002). In alcuni casi, la finestra temporale per il calcolo del picco EMG massimo è stata estesa a 300 ms, data la risposta di *startle* tardiva di alcuni soggetti (Conzelmann et al., 2015). I *trial* senza risposte di *startle* osservabili sono stati valutati con valore pari a zero. Inoltre, sono stati esclusi i *trial* in cui c'erano artefatti durante la *baseline* (da 50 ms prima dello *startle probe*) o in cui l'*eyeblink* si è verificato nel periodo immediatamente precedente all'inizio dello stimolo acustico o prima dei 20 ms dopo lo *startle probe*. Ogni soggetto, per essere incluso nelle analisi statistiche, doveva presentare almeno 2 *trial* validi (degli 8 totali) per ogni condizione, senza artefatti e con valore diverso da zero. Le ampiezze del riflesso di *startle* sono state standardizzate all'interno di ciascun soggetto. Sono state utilizzate le ampiezze ottenute durante gli ITI come distribuzione di riferimento per riportare i risultati in *z-scores*; i punteggi ottenuti sono stati trasformati in *t-scores* attraverso la formula $(z \times 10) + 50$. Questa procedura di standardizzazione ha permesso di rimuovere le differenze interindividuali nell'ampiezza assoluta del riflesso preservando le differenze *within-subjects* in risposta alle diverse condizioni (Bradley et al., 2006).

1.2.4. Analisi statistiche

Le analisi statistiche sono state effettuate utilizzando il software JAMOVI.

Misure soggettive. Per le analisi delle misure soggettive è stata effettuata un'analisi della varianza (ANOVA) con la Categoria (piacevole, neutra, spiacevole) come fattore *within-subjects*. Le analisi sono state condotte sulla valenza e l'*arousal* autoriferiti attraverso il SAM.

Analisi riflesso di startle. Per l'analisi dei dati del riflesso di *startle* è stata utilizzata un'ANOVA mista con Categoria (positive, neutre, negative) e Tempo (300, 500, 3500

ms) come fattore *within-subjects*. Gli intervalli di latenza di 1500 e 3500 ms sono stati considerati come unica condizione temporale, riferita alla fase di elaborazione tardiva delle immagini presentate, in cui prevale la modulazione affettiva del riflesso di *startle*. Gli effetti significativi sono stati seguiti da confronti *post-hoc* utilizzando il test di Tukey HSD. Infine, in caso di risultati significativi nelle precedenti analisi, è possibile condurre analisi correlazionali per indagare la possibile interazione tra la modulazione affettiva del riflesso di *startle* e le misure soggettive. A tal fine, le risposte di *startle* verso le immagini neutre sono state sottratte alle risposte elicitate dagli stimoli piacevoli e spiacevoli. In questo modo, si sono ottenuti i punteggi differenziali del riflesso di *startle* per le immagini positive e negative rispetto alle neutre.

Infine, sono state condotte delle analisi correlazionali per indagare la possibile interazione tra livelli di anedonia più elevati e misure soggettive. Specificatamente, sono state prese in considerazione le valutazioni dei soggetti in termini di *arousal* e valenza solo in risposta agli stimoli piacevoli.

1.3. Risultati

Misure soggettive. Le misure soggettive ottenute dalla compilazione del SAM, che comprendevano la valenza e l'*arousal*, hanno evidenziato differenze significative in entrambe le condizioni. Dai confronti *post-hoc*, per la dimensione della valenza, è stato evidenziato un effetto principale della Categoria significativo ($p < .001$).

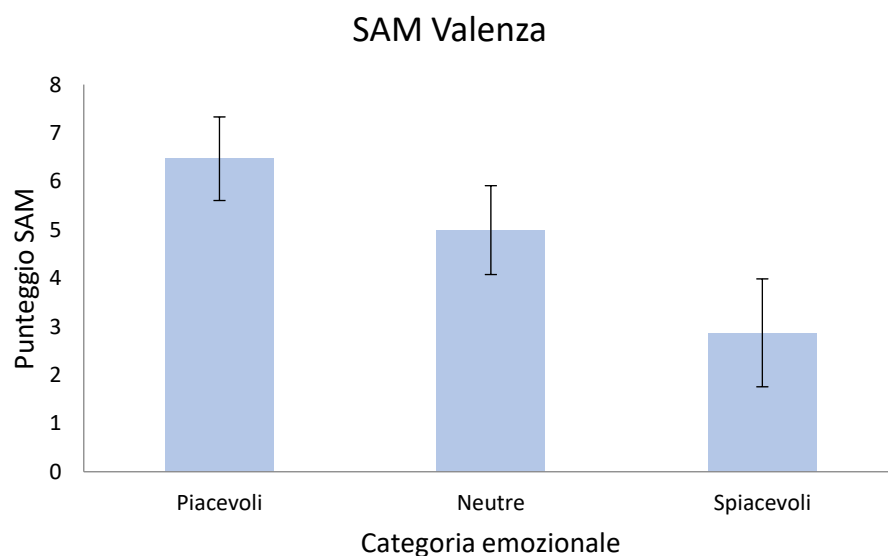


Figura 3.3. Valutazioni soggettive del campione sperimentale sulla dimensione della valenza in funzione della categoria emozionale delle immagini.

Similmente, per la dimensione dell'*arousal* le analisi hanno evidenziato un effetto significativo della categoria ($p < .001$). Il campione ha valutato come più attivanti le immagini piacevoli e spiacevoli rispetto a quelle neutre, con una maggiore attivazione delle immagini spiacevoli rispetto a quelle piacevoli ($p = .001$).

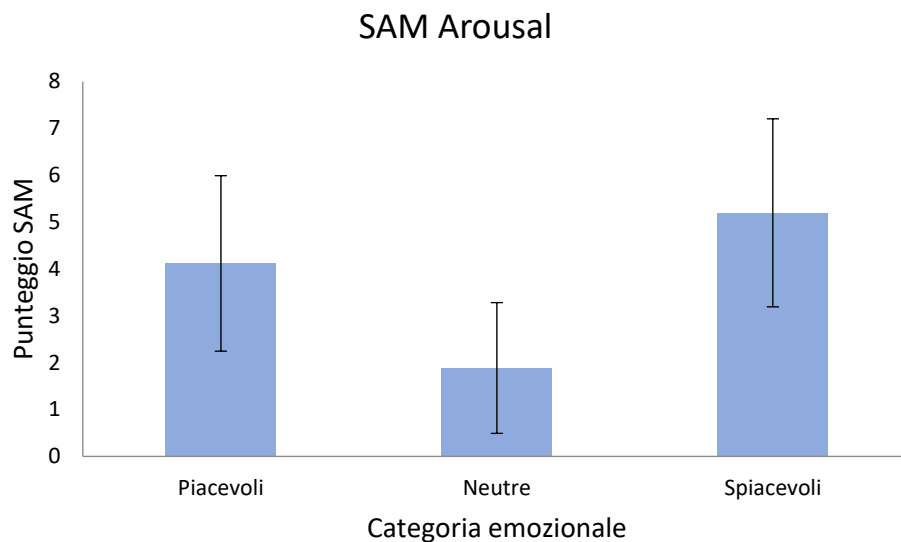


Figura 3.4. Valutazioni soggettive del campione sperimentale sulla dimensione di *arousal* in funzione della categoria emozionale delle immagini.

Riflesso di *startle*. L'ANOVA mista a misure ripetute ha mostrato un effetto significativo della Categoria ($p < .001$). Dalle analisi post-hoc è emerso che l'ampiezza del riflesso di *startle* era significativamente maggiore durante la visione di immagini spiacevoli rispetto ad immagini neutre ($p < .001$) e ad immagini piacevoli ($p = .003$). Tuttavia, l'ampiezza del riflesso di *startle* non differiva per le immagini piacevoli rispetto a quelle neutre ($p = .168$).

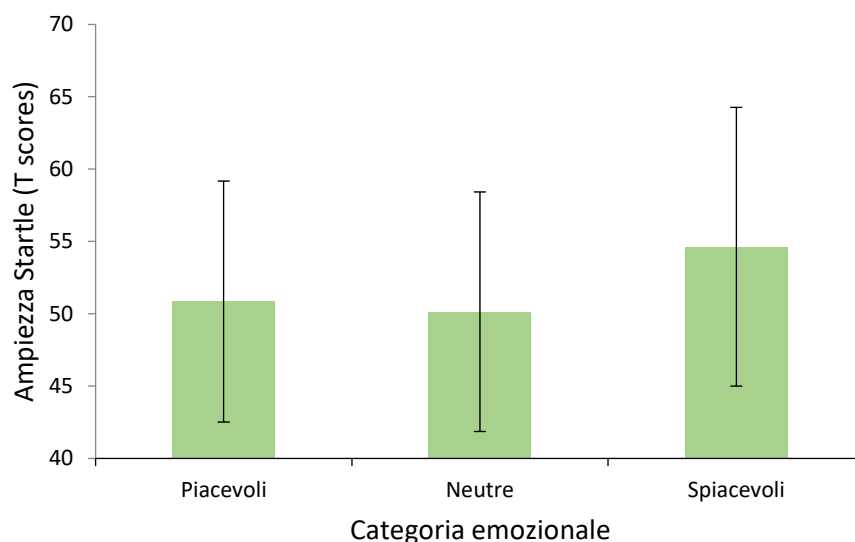


Figura 3.5. Sono riportate le medie delle ampiezze del riflesso di startle (T-scores) in risposta ad immagini piacevoli, neutre e spiacevoli. Le barre di errore rappresentano la deviazione standard dalla media (DS).

Prendendo in considerazione solo la fase di elaborazione tardiva, in cui prevale la modulazione affettiva del riflesso di *startle*, gli intervalli di latenza di 1500 e 3500 ms sono stati considerati come unica categoria.

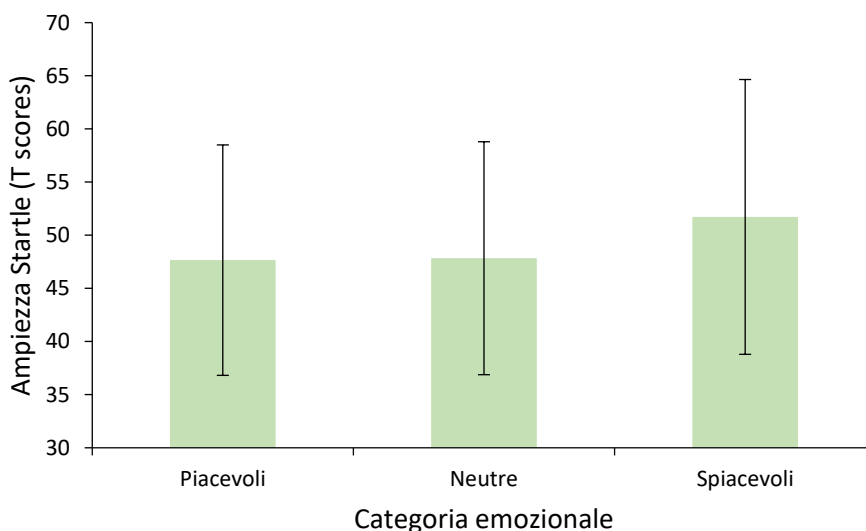


Figura 3.5. Sono riportate le medie delle ampiezze del riflesso di startle (T-scores) nella fase di elaborazione tardiva (1500 e 3500 ms) in risposta ad immagini piacevoli, neutre e spiacevoli. Le barre di errore rappresentano la deviazione standard dalla media (DS).

Dal momento che dalle analisi post-hoc non è emersa alcuna differenza significativa nello *startle* in risposta ad immagini piacevoli rispetto a quelle neutre, non è possibile eseguire analisi di tipo correlazionale tra anedonia e ampiezza del riflesso di *startle*.

Infine, le analisi correlazionali non hanno mostrato un effetto significativo tra livelli di anedonia più elevati e le risposte soggettive al SAM per gli stimoli piacevoli.

1.4. Discussione

L'obiettivo del presente studio era indagare i processi motivazionali in individui sani con diversi livelli di anedonia. A tal fine, è stato registrato il riflesso di *startle* durante un compito di visione passiva di immagini a diverso contenuto emozionale (piacevole, neutro, spiacevole), selezionate dalla raccolta standardizzata IAPS (Lang et al., 2005).

Dunque ci si aspettava che:

1. Livelli di anedonia più elevati si associassero ad una ridotta attivazione del sistema motivazionale appetitivo, ovvero da una mancata attenuazione del riflesso di *startle* durante la visione di immagini piacevoli.
2. A livello soggettivo, livelli di anedonia più elevati si associassero a una valutazione delle immagini piacevoli come meno positive e meno attivanti.

Alla luce degli obiettivi posti, in fase di analisi sono state prese in considerazione le ampiezze del riflesso di *startle* in relazione alla categoria emozionale (piacevole, neutra, spiacevole) e al tempo (300, 1500 e 3500 ms). I risultati hanno messo in evidenza un potenziamento significativo durante l'elaborazione tardiva (1500, 3500 ms) delle immagini spiacevoli rispetto ad immagini neutre e ad immagini piacevoli. Tuttavia, l'ampiezza del riflesso di *startle* non differiva per le immagini piacevoli rispetto a quelle neutre. Sulla base della letteratura precedente, si è ipotizzato che le differenze rilevate dipendessero da un'alterazione nella modulazione affettiva del riflesso di *startle*, quindi è stata presa in considerazione la fase di elaborazione tardiva delle immagini (1500 e 3500 ms). Non avendo riscontrato il pattern di modulazione affettiva per le immagini piacevoli, ovvero un'attenuazione del riflesso di *startle* verso stimoli piacevoli rispetto a quelli neutri, non è stato possibile eseguire un'analisi correlazionale con i sintomi di anedonia. Tale risultato non può confermare l'ipotesi proposta da questo studio.

Nonostante non sia emersa la modulazione affettiva del riflesso di *startle* verso immagini piacevoli, studi futuri potranno indagare l'associazione tra livelli di anedonia e reattività emotiva verso gli stimoli piacevoli utilizzando altri strumenti. Un esempio di uno strumento utile nell'esplorazione della risposta appetitiva sono i potenziali evento-relati (ERP), in modo particolare il *Late Positive Potential* (LPP) e il *Reward Positivity* (RewP). Il LPP è una componente che emerge intorno a 300 o 400 ms dopo la comparsa di stimoli affettivi e riflette l'attenzione sostenuta verso stimoli motivazionali. Un numero crescente di studi ha dimostrato un'associazione tra sintomi depressivi e ridotta LPP in risposta a stimoli sia piacevoli che spiacevoli (Weinberg, 2023). Il RewP è un indice di sensibilità alla ricompensa in risposta ad eventi gratificanti e correla anche con la sensibilità alla ricompensa auto-riferita (Bowyer et al., 2022). Difatti, è stato osservato che nei soggetti di controllo fornire feedback positivi durante l'esecuzione di un compito migliora le prestazioni, questo effetto non si è osservato in individui con depressione (Ravizza e Delgado, 2014). Studi futuri potranno utilizzare queste componenti per approfondire l'associazione tra anedonia e reattività emozionale.

Per quanto riguarda la seconda ipotesi sperimentale, le analisi correlazionali non hanno mostrato alcuna associazione tra livelli di anedonia più elevati e le risposte soggettive al SAM. Questi risultati non permettono di confermare la seconda ipotesi di questo studio. Studi futuri potranno indagare la relazione tra anedonia e misure *self-report* utilizzando stimoli diversi, ad esempio stimoli tratti da un database di volti, in quanto nel presente studio le valutazioni globali delle immagini piacevoli non era in linea con i valori normativi.

Alla luce di questa discordanza è comunque possibile trarre alcune conclusioni. I risultati delle analisi sulle misure soggettive (in modo particolare sulla dimensione dell'*arousal*) mettono in evidenza come i soggetti abbiano valutato le immagini spiacevoli come più attivanti rispetto alle immagini piacevoli, questa potrebbe essere una possibile spiegazione della mancata significatività dei risultati delle analisi *startle* per gli stimoli piacevoli. Difatti, in linea con questo risultato, anche le analisi *startle* hanno mostrato una differenza significativa tra la risposta di *startle* agli stimoli spiacevoli e la risposta agli stimoli neutri. Probabilmente non è stato possibile ottenere un risultato per gli stimoli piacevoli in quanto il campione sperimentale utilizzato in questo studio non ha valutato gli stimoli piacevoli in linea con i valori normativi. È utile tenere in considerazione che gli stimoli utilizzati sono tratti da un database di immagini

standardizzato, difatti tali stimoli sono stati utilizzati per diversi altri studi che, al contrario, hanno portato a risultati significativi da questo punto di vista. Le valutazioni soggettive e i risultati delle misure fisiologiche diversi dai valori normativi, in questo caso, potrebbero anche essere influenzate dalla bassa numerosità del campione.

Come discusso nei capitoli precedenti, gli studi in letteratura concordano con il delineare una ridotta attivazione dei sistemi motivazionali appetitivo e difensivo, in linea con il modello ECI. Tuttavia, alla luce dei risultati discordanti ottenuti dal presente studio, è plausibile ipotizzare che il riflesso di *startle* rappresenti una misura più sensibile allo studio del sistema motivazionale difensivo piuttosto che del sistema appetitivo.

In conclusione, la modulazione affettiva del riflesso di *startle* potrebbe rappresentare un valido paradigma per esplorare alterazioni precoci nella disposizione motivazionale, come verificato nella letteratura precedente. Tuttavia, non è stato possibile identificare una correlazione con i livelli di anedonia. Studi successivi potranno esplorare la relazione tra livelli di anedonia e disposizione affettiva tenendo conto dei limiti metodologici discussi che potrebbero aver influito sui risultati ottenuti.

Bibliografia

- Allen NB, Trinder J, Brennan C. Affective startle modulation in clinical depression: preliminary findings. *Biol Psychiatry* 1999; **46**(4): 542– 550.
- American Psychiatric Association (2013). Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali – Quinta edizione. DSM-5. Tr.it. Raffaello Cortina, Milano, 2015.
- Amrhein, C., Mühlberger, A., Pauli, P., & Wiedemann, G. (2004). Modulation of event-related brain potentials during affective picture processing: a complement to startle reflex and skin conductance response?. *International journal of psychophysiology*, *54*(3), 231-240.
- Athira, K. V., Bandopadhyay, S., Samudrala, P. K., Naidu, V. G. M., Lahkar, M., & Chakravarty, S. (2020). An overview of the heterogeneity of major depressive disorder: current knowledge and future prospective. *Current neuropharmacology*, *18*(3), 168-187.
- Barrett, L. F., & Bar, M. (2009). See it with feeling: affective predictions during object perception. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, *364*(1521), 1325–1334. doi:10.1098/rstb.2008.0312
- Battaglia, A., Dubini, A., Mannheimer, R., & Pancheri, P. (2004). Depression in the Italian community: epidemiology and socio-economic implications. *International clinical psychopharmacology*, *19*(3), 135-142.
- BDI-II; Beck, Steer, e Brown, 1996; versione italiana di Ghisi, Flebus, Montano, Sanavio, e Sica, 2006
- Beck, A. T. (1976). *Cognitive Therapy and the Emotional Disorders*. New York: Penguin Books.
- Beck, A. T. (1979). *Cognitive Therapy of Depression*. Guilford Press.
- Beck, A. T. (1987). Cognitive models of depression. *Journal of Cognitive Psychotherapy*, *1*, 5-37.
- Beck, A. T., & Bredemeier, K. (2016). A unified model of depression: Integrating clinical, cognitive, biological, and evolutionary perspectives. *Clinical Psychological Science*, *4*, 596-619.

- 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, 1010- 1030.
- Berkman, E. T., & Lieberman, M. D. (2010). Approaching the bad and avoiding the good: lateral prefrontal cortical asymmetry distinguishes between action and valence. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 22(9), 1970–9. doi:10.1162/jocn.2009.21317
- Berlin I, Givry-Steiner L, Lecrubier Y, Puech AJ. Measures of anhedonia and hedonic responses to sucrose in depressive and schizophrenic patients in comparison with healthy subjects. *Eur Psychiatry* 1998; **13**: 303– 309.
- Berridge, K. C., Robinson, T. E., & Aldridge, J. W. (2009). Dissecting components of reward: ‘liking’, ‘wanting’, and learning. *Current opinion in pharmacology*, 9(1), 65-73.
- Blumenthal, T. D., Cuthbert, B. N., Fillion, D. L., Hackley, S., Lipp, O. V., & Van Boxtel, A. (2005). Committee report: Guidelines for human startle eyeblink electromyographic studies. *Psychophysiology*, 42(1), 1-15.
- Boecker, L., & Pauli, P. (2019). Affective startle modulation and psychopathology: Implications for appetitive and defensive brain systems. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 103, 230-266.
- Bowyer, C. B., Brush, C. J., Patrick, C. J., & Hajcak, G. (2022). Effort and appetitive responding in depression: Examining deficits in motivational and consummatory stages of reward processing using the effort-doors task. *Biological Psychiatry Global Open Science*. In press.
- 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., & 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. doi:10.1016/0005-7916(94)90063-9

- Bradley, M. M., Codispoti, M., & Lang, P. J. (2006). A multi-process account of startle modulation during affective perception. *Psychophysiology*, 43(5), 486-497.
- Bradley, M. M., Lang, P. J., & Cuthbert, B. N. (1993). Emotion, novelty, and the startle reflex: habituation in humans. *Behavioral neuroscience*, 107(6), 970.
- Breslau, N., Schultz, L. R., Stewart, W. F., Lipton, R. B., Lucia, V. C., & Welch, K. M. A. (2000). Headache and major depression: is the association specific to migraine?. *Neurology*, 54, 308-308.
- Bylsma, L. M. (2021). Emotion context insensitivity in depression: Toward an integrated and contextualized approach. *Psychophysiology*, 58, e13715.
- 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.
- Clark, L.A., Watson, D., 1991. Tripartite model of anxiety and depression: psychometric evidence and taxonomic implications. *J. Abnorm. Psychol.* 100 (3), 316–336
- Conzelmann, A., McGregor, V., & Pauli, P. (2015). Emotion regulation of the affect-modulated startle reflex during different picture categories. *Psychophysiology*, 52(9), 1257-1262.
- Craske, M. G., Meuret, A. E., Ritz, T., Treanor, M., & Dour, H. J. (2016). Treatment for anhedonia: A neuroscience driven approach. *Depression and anxiety*, 33(10), 927-938.
- Cuthbert, B. N., & Insel, T. R. (2013). Toward precision medicine in psychiatry: The NIMH research domain criteria project.
- Cuthbert, B. N., & Insel, T. R. (2013). Toward the future of psychiatric diagnosis: the seven pillars of RDoC. *BMC medicine*, 11, 1-8.
- Davidson, R. J., Jackson, D. C., & Kalin, N. H. (2000). Emotion, plasticity, context, and regulation: perspectives from affective neuroscience. *Psychological Bulletin*, 126, 890.

- Dell'Acqua, C., Palomba, D., Patron, E., & Benvenuti, S. M. (2023). Rethinking the risk for depression using the RDoC: A psychophysiological perspective. *Frontiers in Psychology, 14*.
- Dichter, G. S., Tomarken, A. J., & Baucom, B. R. (2002). Startle modulation before, during and after exposure to emotional stimuli. *International Journal of Psychophysiology, 43*(2), 191-196.
- Dichter, G.S., Tomarken, A.J., 2008. The chronometry of affective startle modulation in unipolar depression. *J. Abnorm. Psychol.* 117 (1), 1–1
- Dotson, V. M., McClintock, S. M., Verhaeghen, P., Kim, J. U., Draheim, A. A., Syzmkowicz, S. M., ... & Wit, L. D. (2020). Depression and cognitive control across the lifespan: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychology review, 30*, 461-476.
- Fava, M., & Kendler, K. S. (2000). Major depressive disorder. *Neuron, 28*(2), 335-341.
- Forbes, E. E., Shaw, D. S., & Dahl, R. E. (2007). Alterations in reward-related decision making in boys with recent and future depression. *Biological psychiatry, 61*(5), 633-639.
- 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*, 813-820.
- Frijda, N. H. (1986). *The emotions*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Grillon, C., & Baas, J. (2003). Una revisione della modulazione del riflesso di trasalimento da parte degli stati affettivi e la sua applicazione in psichiatria. *Neurofisiologia clinica , 114* (9), 1557-1579.
- Guidi, J., & Fava, G. A. (2021). Sequential combination of pharmacotherapy and psychotherapy in major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *JAMA psychiatry, 78*(3), 261-269.
- Gunzler, D., Sehgal, A. R., Kauffman, K., Davey, C. H., Dolata, J., Figueroa, M., ... & Sajatovic, M. (2020). Identify depressive phenotypes by applying RDOC domains to the PHQ-9. *Psychiatry Research, 286*, 112872.

- Isella, V., Apollonio, I., Meregalli, L., Melzi, P., Iurlaro, S., & Frattola, L. (1998). Dati normativi per le versioni italiane delle scale di apatia e di anedonia. *Archivio di psicologia neurologia e psichiatria*, 59(3/4), 356-375.
- Johnson, S. L., Joormann, J., & Gotlib, I. H. (2007). Does processing of emotional stimuli predict symptomatic improvement and diagnostic recovery from major depression?. *Emotion*, 7(1), 201.
- Kaviani, H., Gray, J.A., Checkley, S.A., Raven, P.W., Wilson, G.D., Kumari, V., 2004. Affective modulation of the startle response in depression: influence of the severity of depression, anhedonia, and anxiety. *J. Affect. Disorders* 83 (1), 21–31
- Kujawa, A., & Burkhouse, K. L. (2017). Vulnerability to depression in youth: Advances from affective neuroscience. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 2, 28-37.
- Lang, P. J., Bradley, M. M., & Cuthbert, B. N. (1997). International affective picture system (IAPS): Technical manual and affective ratings. Center of Research in Psychophysiology, University of Florida, Gainesville. NIMH Center for the Study of Emotion and Attention, 39-58.
- Lang, P. J., Bradley, M. M., & Cuthbert, B. N. (1997). Motivated attention: affect, activation and action. In P. J. Lang, R. F. Simons, & M. Balaban. *Attention and orienting: sensory and motivation processes*. Hillsdale, NJ: Erlbaum
- Lang, P. J., Bradley, M. M., & Cuthbert, B. N. (1998). Emotion, motivation, and anxiety: Brain mechanisms and psychophysiology. *Biological Psychiatry*, 44, 1248-1263.
- Larson CL, Nitschke JB, Davidson RJ. Common and distinct patterns of affective response in dimensions of anxiety and depression. *Emotion* 2007;7(1):182–191.
- LeDoux, J. E. (2012). Rethinking the emotional brain. *Neuron*, 73(4), 653–76. doi:10.1016/j.neuron.2012.02.004
- Liu, W. H., Wang, L. Z., Shang, H. R., Shen, Y., Li, Z., Cheung, E. F., & Chan, R. C. (2014). The influence of anhedonia on feedback negativity in major depressive disorder. *Neuropsychologia*, 53, 213-220.

- Luking, K. R., Pagliaccio, D., Luby, J. L., & Barch, D. M. (2016). Reward processing and risk for depression across development. *Trends in cognitive sciences*, 20(6), 456-468.
- Mao, J., & Yuan, J. (2021). Anhedonia and its intervention in depressive adults: New developments based on Research Domain Criteria (RDoC) in mental illnesses. *Stress and Brain*, 1(1), 2.
- McClintock, S. M., Husain, M. M., Greer, T. L., & Cullum, C. M. (2010). Association between depression severity and neurocognitive function in major depressive disorder: a review and synthesis. *Neuropsychology*, 24, 9.
- McIvor, L., Sui, J., Malhotra, T., Drury, D., & Kumar, S. (2021). Self-referential processing and emotion context insensitivity in major depressive disorder. *European Journal of Neuroscience*, 53, 311-329.
- Messerotti Benvenuti, S., Buodo, G., Dal Bò, E., & Palomba, D. (2020). Attention and affect in dysphoria: Insights from startle reflex modulation and cardiac deceleration. *Behaviour Research and Therapy*, 131, 103626.
- Miller, N. E. (1966). Some animal experiments pertinent to the problem of combining psychotherapy with drug therapy. *Comprehensive Psychiatry*, 7(1), 1–12. doi:10.1016/S0010-440X(66)80001-9
- Mneimne M, McDermut W, Powers AS. Affective ratings and startle modulation in people with nonclinical depression. *Emotion* 2008; 8: 552– 559.
- Moran, E.K., Mehta, N., Kring, A.M., 2012. Emotional responding in depression: distinctions in the time course of emotion. *Cogn. Emot.* 26 (7), 1153–117
- Ng, T. H., Alloy, L. B., & Smith, D. V. (2019). Meta-analysis of reward processing in major depressive disorder reveals distinct abnormalities within the reward circuit. *Translational Psychiatry*, 9, 1-10.
- O'Brien-Simpson, L., Di Parsia, P., Simmons, J. G., & Allen, N. B. (2009). Recurrence of major depressive disorder is pre-dicted by inhibited startle magnitude while recovered. *Journal of Affective Disorders*, 112(1–3), 243–249.

- Olino, T. M. (2018). Future research directions in the positive valence systems: measurement, development, and implications for youth unipolar depression. *Future Work in Clinical Child and Adolescent Psychology*, 215-239.
- Otte, C., Gold, S. M., Penninx, B. W., Pariante, C. M., Etkin, A., Fava, M., ... & Schatzberg, A. F. (2016). Major depressive disorder. *Nature reviews Disease primers*, 2(1), 1-20.
- Otte, C., Wingenfeld, K., Kuehl, L. K., Kaczmarczyk, M., Richter, S., Quante, A., ... & Hinkelmann, K. (2015). Mineralocorticoid receptor stimulation improves cognitive function and decreases cortisol secretion in depressed patients and healthy individuals. *Neuropsychopharmacology*, 40(2), 386-393.
- Palomba, D., & Stegagno, L. (2004). *Psicofisiologia Clinica*. Roma: Carocci.
- Parker, G. (2000). Classifying depression: should paradigms lost be regained?. *American Journal of Psychiatry*, 157, 1195-1203.
- Pegg, S., Arfer, K. B., & Kujawa, A. (2021). Altered reward responsiveness and depressive symptoms: An examination of social and monetary reward domains and interactions with rejection sensitivity. *Journal of Affective Disorders*, 282, 717-725.
- Pegg, S., Ethridge, P., Shields, G. S., Slavich, G. M., Weinberg, A., & Kujawa, A. (2019). Blunted social reward responsiveness moderates the effect of lifetime social stress exposure on depressive symptoms. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 13, 178.
- Pizzagalli, D. A. (2014). Depression, stress, and anhedonia: toward a synthesis and integrated model. *Annual review of clinical psychology*, 10, 393-423.
- Pizzagalli, D. A., Holmes, A. J., Dillon, D. G., Goetz, E. L., Birk, J. L., Bogdan, R., ... & Fava, M. (2009). Reduced caudate and nucleus accumbens response to rewards in unmedicated individuals with major depressive disorder. *American Journal of Psychiatry*, 166(6), 702-710
- Ravizza, S. M., & Delgado, M. R. (2014). Motivational enhancement of cognitive control depends on depressive symptoms. *Emotion*, 14(4), 646.

- Rømer Thomsen, K., Whybrow, P. C., & Kringelbach, M. L. (2015). Reconceptualizing anhedonia: novel perspectives on balancing the pleasure networks in the human brain. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 9, 49.
- Schultz, W. (2015). Neuronal reward and decision signals: from theories to data. *Physiological reviews*, 95(3), 853-951.
- SCID 5-CV; First et al., 2016; Versione italiana di Fossati e Borroni, 2017
- Shankman, S. A., & Gorka, S. M. (2015). Psychopathology research in the RDoC era: Unanswered questions and the importance of the psychophysiological unit of analysis. *International journal of psychophysiology*, 98(2), 330-337.
- Taylor, J. G., & Fragopanagos, N. F. (2005). The interaction of attention and emotion. *Neural Networks*, 18, 353-369.
- Vaccarino, A. L., Sills, T. L., Evans, K. R., & Kalali, A. H. (2008). Prevalence and association of somatic symptoms in patients with Major Depressive Disorder. *Journal of Affective Disorders*, 110, 270-276.
- Vrieze E, Pizzagalli DA, Demyttenaere K, et al. Reduced reward learning predicts outcome in major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2013; **73**(7): 639– 645.
- Weinberg, A. (2023). Pathways to depression: Dynamic associations between neural responses to appetitive cues in the environment, stress, and the development of illness. *Psychophysiology*, 60(1), e14193.
- Wolkowitz, O. M., Mellon, S. H., Epel, E. S., Lin, J., Dhabhar, F. S., Su, Y., ... & Blackburn, E. H. (2011). Leukocyte telomere length in major depression: correlations with chronicity, inflammation and oxidative stress-preliminary findings. *PloS One*, 6, e17837.
- Zhou, F. C., Wang, Y. Y., Zheng, W., Zhang, Q., Ungvari, G. S., Ng, C. H., ... & Xiang, Y. T. (2017). Prospective memory deficits in patients with depression: A meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 220, 79-85.