



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia Generale

Corso di laurea in Scienze psicologiche cognitive e psicobiologiche

Tesi di laurea Triennale

Titolo:

Correlati elettroencefalografici della sintomatologia depressiva subclinica

Electroencephalographic correlates of subclinical depressive symptoms

Relatrice

Dott.ssa Elisabetta Patron

Correlatrice

Dott.ssa Francesca Mura

Laureando: Davide Buzzi Reschini

Matricola: 1231091

Anno Accademico 2021/2022

INDICE

CAPITOLO 1	4
DEPRESSIONE MAGGIORE E SINTOMATOLOGIA DEPRESSIVA SUBCLINICA	4
1.1 I disturbi depressivi.....	4
1.2 Disturbo depressivo maggiore.....	5
1.3 La depressione subclinica	5
CAPITOLO 2	11
FRONTAL ALPHA ASYMMETRY	11
2.1 Frontal Alpha asymmetry	11
2.2 Frontal Alpha Asymmetry e sistemi motivazionali.....	12
2.3 Frontal Alpha Asymmetry e depressione	13
CAPITOLO 3	15
LA RICERCA	15
3.1 Introduzione.....	15
3.2 Metodo	17
3.2.1 Partecipanti	17
3.2.2 Strumentazione	18
3.2.3 Questionari.....	18
3.2.4 Registrazione psicofisiologica.....	19
3.3 Procedura	21
3.4 Riduzione dei dati.....	22
3.5 Analisi dei dati	24
3.6 Risultati.....	24
3.7 Discussione e conclusione.....	26
BIBLIOGRAFIA	29

CAPITOLO 1

DEPRESSIONE MAGGIORE E

SINTOMATOLOGIA DEPRESSIVA SUBCLINICA

1.1 I disturbi depressivi

I disturbi depressivi costituiscono i disturbi mentali più diffusi nella popolazione mondiale, con un tasso di prevalenza di 3.8% e circa 280 milioni di persone affette da depressione (Organizzazione Mondiale della Sanità, 2021).

I sintomi associati a tali malattie mentali sono in grado di compromettere il funzionamento dell'individuo nella sfera lavorativa, sociale e in altre aree importanti, al punto da renderli la condizione con l'impatto peggiore sulla qualità di vita misurata come numero di anni persi per disabilità, secondo l'indice Years Lived with Disability (YLD, American Psychiatric Association, 2013; Organizzazione Mondiale della Sanità, 2010). Il disturbo depressivo inoltre è correlato ad alta mortalità e a ideazioni e tentativi suicidari (American Psychiatric Association, 2013).

Le diagnosi di depressione sono in continua crescita e si stima che numerosi casi rimangono tuttora non diagnosticati a causa di stigma sociale, di inefficacia delle terapie e di inadeguatezza delle strutture psicologiche e psichiatriche di molte nazioni: circa metà della popolazione mondiale ha a disposizione due psichiatri per 100000 abitanti (Smith, 2014).

La quinta edizione del Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali (DSM-5; American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition) riconosce sotto la categoria di disturbi depressivi il disturbo da disregolazione dell'umore dirompente, il disturbo depressivo maggiore, il disturbo

depressivo persistente, il disturbo disforico premestruale, il disturbo indotto da sostanze e altri disturbi con diversa specificazione. Ciascuno di questi disturbi è caratterizzato da umore triste o “depresso” e da modificazioni somatiche (perdita di energia, fatica, disregolazione di sonno e appetito) e cognitive (compromissione della memoria, dell’attenzione, delle funzioni esecutive e delle skills psicomotorie...) (Kapfhammer, 2006; Gonda et al., 2015). I vari disturbi differiscono per durata (da pochi giorni fino a due anni), distribuzione dei sintomi nel tempo e per diversa eziologia (American Psychiatric Association, 2013).

1.2 Disturbo depressivo maggiore

Il disturbo depressivo maggiore costituisce il più comune e il più conosciuto fra i disturbi della categoria e la sintomatologia associata riflette la descrizione più classica associata alla depressione. Una diagnosi di questa condizione coincide con il riconoscimento di un episodio di depressione maggiore presso un individuo, che non può essere spiegato da un disturbo bipolare o da altri disturbi mentali.

Un episodio depressivo maggiore è definito dalla presenza di 5 o più sintomi contemporaneamente per almeno 2 settimane, quasi tutti i giorni e quasi per tutto il giorno (American Psychiatric Association, 2013). I sintomi possono essere:

- umore vuoto o depresso
- diminuzione di piacere nei confronti della attività quotidiane (anedonia)
- significativo incremento o riduzione del sonno e del peso e/o dell’appetito
- agitazione o rallentamento psicomotori
- faticabilità
- sentimenti di autosvalutazione
- difficoltà a concentrarsi

- pensieri ricorrenti legati alla morte e ideazione suicidaria

Almeno uno dei sintomi deve essere umore depresso o anedonia.

Tali sintomi compromettono significativamente il funzionamento dell'individuo, ostacolando attività lavorative, sociali e altre aree critiche nella vita della persona. Per considerare un episodio depressivo come tale, la comparsa dei sintomi deve rappresentare una novità o un marcato peggioramento rispetto alla condizione dell'individuo precedente all'episodio.

Diversi elementi possono costituire un fattore di rischio per la depressione. Temperamenti di tipo nevrotico sono noti per essere particolarmente legati al rischio di sviluppare un disturbo depressivo maggiore, aumentando anche la probabilità di una reazione “depressiva” in risposta ad eventi stressanti (American Psychiatric Association, 2013). Il nevroticismo contribuisce inoltre a spiegare parte della predisposizione genetica del disturbo, la cui ereditabilità è circa del 40%: avere un familiare di primo grado con un disturbo depressivo aumenta la probabilità di sviluppo del disturbo da due a quattro volte rispetto alla popolazione generale (Roelofs et al., 2008; American Psychiatric Association, 2013). Fattori ambientali quali eventi avversi durante l'infanzia o eventi di vita traumatici sono stati altrettanto riconosciuti come un fattore di rischio, in particolare questi ultimi sono spesso fattori precipitanti per l'emergenza di un episodio (American Psychiatric Association, 2013).

Il disturbo depressivo maggiore si presenta di frequente accompagnato da altri disturbi psichiatrici (ad esempio disturbi d'ansia, disturbo da deficit dell'attenzione, disturbo da uso di sostanze; Kim et al., 2020) che complicano il quadro diagnostico e causano maggiore gravità dei sintomi, un decorso più lungo e una prospettiva di guarigione meno ottimistica. Sebbene tali comorbidità siano ampiamente documentate in letteratura e presenti nella realtà clinica, esse spesso non sono correttamente riconosciute o trattate, in quanto mascherate o oscurate dalla presenza dei sintomi depressivi. La co-presenza dei sintomi

depressivi e di altri disturbi psichiatrici rimane tuttora un campo di ricerca non sufficientemente investigato, e un maggiore contributo in tal senso contribuirebbe a diagnosi più accurate e trattamenti più adeguati alla popolazione (Kim et al., 2020). Le comorbidità più spesso presenti con il disturbo depressivo maggiore sono i disturbi d'ansia, il disturbo da deficit di attenzione/iperattività (ADHD), il disturbo da uso di sostanze, i disturbi psicotici e i disturbi di personalità.

1.3 La depressione subclinica

Nel corso degli anni, le varie edizioni del DSM e dell'International Classification of Diseases (ICD) hanno ricoperto un'importanza crescente e sostanziale come riferimento diagnostico in ambito medico, psichiatrico e psicologico. Avendo un riferimento comune su cui basarsi, un numero incalcolabile di professionisti ha tratto grande vantaggio da tali manuali nosografici, che, utilizzando un metodo descrittivo, forniscono un elenco di sintomi dettagliato e selettivo così da creare una corrispondenza tra un preciso quadro clinico e un disturbo. Senza mettere in discussione l'enorme utilità del metodo descrittivo in ambito clinico e di ricerca, è interessante e necessario interrogarsi sui limiti di questo approccio, considerando il caso della depressione subclinica. La quinta edizione del DSM considera un episodio depressivo come la co-presenza di cinque sintomi per un periodo di almeno due settimane; viene da sé domandarsi quali sono le conseguenze della non-diagnosi di un individuo che presenta solamente 4 o meno sintomi per un periodo di tempo inferiore a due settimane, ma comunque è funzionalmente ostacolato nella propria vita quotidiana.

Con l'obiettivo di descrivere tale aspetto della realtà clinica depressiva non catturato da un approccio descrittivo, sono stati utilizzati numerosi termini per indicare una condizione con sintomi depressivi che non superano la soglia per la diagnosi, senza un comune accordo a riguardo. Tra i vari termini utilizzati in letteratura e nei manuali i

principali sono termini precedentemente inclusi nel DSM-IV, come depressione minore e distimia, oppure depressione subclinica, depressione sottosoglia, depressione subsindromica o semplicemente “sintomi depressivi” (Fergusson et al., 2005; Pincus et al., 1999). Per semplicità, da ora verrà unicamente utilizzato il termine “depressione subclinica”, tra i più utilizzati in letteratura.

In aggiunta alla varietà di espressioni utilizzate, è inoltre presente una notevole diversità nei criteri con cui questi termini vengono utilizzati. La presenza di depressione subclinica viene valutata in modi diversi:

- la presenza di uno dei due sintomi principali secondo il DSM (umore depresso o anedonia) con o senza uno degli altri 9 sintomi caratteristici del disturbo depressivo maggiore
- la presenza di 2-4 sintomi per un periodo di due settimane
- la presenza di almeno 5 sintomi per un periodo inferiore a due settimane
- un punteggio elevato relativo a sintomi depressivi in un questionario (Pincus et al., 1999; Bertha et al., 2013).

La posizione della depressione subclinica nei disturbi depressivi è dibattuta: un approccio più tradizionale e supportato dai manuali nosografici vede il disturbo depressivo maggiore come distinto dai disturbi con sintomi molto simili ma di minore portata; un'altra visione invece vede la depressione subclinica inserita in un continuum tra l'assenza di sintomi e la depressione maggiore (Cuijpers et al., 2004). Sebbene non sia del tutto possibile escludere la prima posizione, la seconda è supportata dal fatto che la depressione subclinica è uno dei principali fattori di rischio nello sviluppare depressione maggiore, soprattutto nei giovani: adolescenti con sintomi depressivi presentano una probabilità da due a quattro volte maggiore di sviluppare il disturbo (Cuijpers et al., 2004; Klein et al., 2009; Pine et al., 1999; Fergusson et al., 2005). Individui con depressione subclinica non mostrano solo un

incremento nel rischio di sviluppare il disturbo rispetto agli asintomatici, ma anche aspetti legati alla depressione maggiore come ideazione e tentativi suicidari, con percentuali simili a chi ha ricevuto una diagnosi. Inoltre, tali dati non sono transitori ma si possono osservare a distanza di 7 anni da una prima misurazione: nella **figura 1.3.1** sono riportate le percentuali con cui giovani adulti, divisi in tre gruppi (asintomatici, subclinici e con depressione maggiore), presentano comportamenti associati alla depressione in due distinti periodi; trascorsi sette anni, le percentuali del gruppo subclinico sono paragonabili in diversi aspetti al gruppo che aveva ricevuto una diagnosi di depressione.

Outcome	Extent of Depression (17-18 y)			χ^2 (2 df)	P Value
	Asymptomatic	Subthreshold	Major Depression		
18-21 y	(n = 728)	(n = 73)	(n = 182)		
Major depression, %	16.4	27.4	50.0	83.5	<.001
Mean No. of depressive symptoms	1.7	3.4	5.0	158.7	<.001
Sought treatment for depression, %	6.7	13.7	32.4	76.5	<.001
Any anxiety disorder, %	9.2	13.7	25.3	31.9	<.001
Mean No. of anxiety disorders	0.12	0.21	0.43	44.9	<.001
Sought treatment for anxiety-related problems, %	2.5	9.6	13.2	31.7	<.001
Suicidal ideation, %	10.0	20.6	26.4	33.3	<.001
Mean No. of suicide attempts	0.04	0.12	0.16	12.5	<.005
21-25 y	(n = 725)	(n = 72)	(n = 179)		
Major depression, %	15.7	33.3	39.1	50.4	<.001
Mean No. of depressive symptoms	1.7	3.3	4.0	195.3	<.001
Sought treatment for depression, %	11.0	26.4	26.8	33.7	<.001
Any anxiety disorder, %	14.2	19.4	31.3	27.5	<.001
Mean No. of anxiety disorders	0.20	0.29	0.50	29.0	<.001
Sought treatment for anxiety-related problems, %	5.2	13.9	15.6	23.5	<.001
Suicidal ideation, %	10.2	20.8	16.2	10.1	<.01
Mean No. of suicide attempts	0.02	0.07	0.09	7.3	<.05

Figura 1.3.1 Percentuali di comportamenti e caratteristiche legate alla depressione maggiore in soggetti asintomatici, con depressione subclinica e con depressione maggiore. La suddivisione in gruppi è avvenuta quando i soggetti avevano 17-18 anni, per poi ricevere una prima misurazione a 18-21 anni e una seconda a 21-25. In tutti i comportamenti associati riportati, tra cui sintomi depressivi, disturbi d'ansia, ideazione suicidaria e tentativi di suicidio, i gruppi sono risultati significativamente diversi, come indicato dal p-value nella quinta colonna (Fergusson et al., 2005)

Nel tentativo di rendere conto di una percentuale di individui con sintomi depressivi che comunque non sviluppa depressione maggiore, alcuni studi (Cuijpers et al., 2005; Klein et al., 2009) hanno cercato di identificare i fattori maggiormente coinvolti nello sviluppo del disturbo in una popolazione con depressione subclinica. Le variabili principali in grado di predire il passaggio da depressione subclinica a depressione maggiore sono: la presenza di una storia familiare di depressione, la presenza di malattie fisiologiche croniche, l'appartenenza al sesso femminile, storia di ideazione suicidaria e di disturbi d'ansia e una maggiore gravità dei sintomi depressivi. La conoscenza di tali fattori e un ulteriore contributo futuro da parte della ricerca sono fondamentali per affinare il numero di individui su cui concentrarsi per la diagnosi precoce e per individuare fattori protettivi di cui tenere conto nei trattamenti (Klein et al., 2009).

CAPITOLO 2

FRONTAL ALPHA ASYMMETRY

2.1 Frontal Alpha Asymmetry

La depressione subclinica, per quanto sia definita con difficoltà e in maniera variabile, è caratterizzata e vincolata, come il disturbo depressivo maggiore, dalla tipologia di dati che permettono la sua definizione e la diagnosi: dati *direttamente osservabili*. Che sia tramite il riconoscimento da parte di un professionista competente o tramite ciò che riporta il paziente stesso, la diagnosi si basa su un insieme di comportamenti osservabili ed esterni, che tuttavia riflettono processi cognitivi e meccanismi neurali non osservabili direttamente.

Per ottenere più informazioni con cui valutare in maniera completa le caratteristiche della depressione, la ricerca degli ultimi decenni si è concentrata sull'individuazione di correlati neuroendocrinologici, neuroanatomici e neurofisiologici, sfruttando i progressi ottenuti in ambito tecnologico e statistico. In particolare, uno dei biomarker più frequentemente accostati alla sintomatologia depressiva è l'asimmetria della potenza delle bande alfa nei poli frontali dei due emisferi nel tracciato elettroencefalografico (per semplicità, Frontal Alpha Asymmetry o FAA) (Debener et al., 2000; Thibodeau et al., 2006; Kaiser et al., 2018).

Per Frontal Alpha Asymmetry (FAA) solitamente si considera un valore ottenuto sottraendo la potenza della banda di frequenza alfa presso un elettrodo frontale dell'emisfero sinistro dalla potenza dell'elettrodo corrispondente nell'emisfero destro (ad esempio F4-F3). Di conseguenza, un valore positivo indicherà una maggiore attività alfa nella corteccia prefrontale destra rispetto a sinistra, mentre un valore negativo indicherà una maggiore attività alfa nella corteccia sinistra rispetto a destra (vedi **figura 2.1.1**). Dal momento che l'attività alfa è considerata un indice inversamente proporzionale all'attività corticale

espressa da una regione della corteccia cerebrale, la FAA rappresenta un utile riferimento con cui stabilire l'equilibrio vigente tra le attività degli emisferi e permette di analizzare quale regione è maggiormente attiva in un compito o nella baseline. In soggetti sani solitamente la potenza delle bande alfa è superiore nell'emisfero destro e inferiore in quello sinistro, ma soggetti depressi presentano un pattern inverso, con una potenza alfa maggiore rilevata nel polo frontale sinistro (FAA con valori negativi; Kaiser et al., 2018). Dunque, i pazienti depressi presenterebbero una minore attività nella corteccia prefrontale sinistra rispetto alla destra.

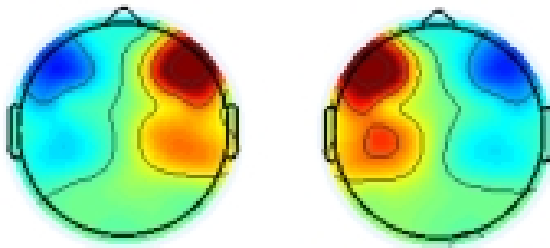


Figura 2.1.1 Rappresentazione topografica della distribuzione dell'attività alfa nella corteccia cerebrale. Il colore blu rappresenta minore attività, mentre il colore rosso maggiore attività; di conseguenza, le immagini rappresentano attività alfa superiore nell'emisfero frontale destro rispetto al sinistro e viceversa, rispettivamente (Allen et al., 2010).

2.2 Frontal Alpha Asymmetry e sistemi motivazionali

La Frontal Alpha Asymmetry come correlato di caratteristiche comportamentali degli individui ha costituito un ambito di ricerca molto indagato (Thibodeau et al., 2006; Kolodziej et al., 2021). Ciò è in parte dovuto a una più ampia cornice teorica che vede i due emisferi frontali a supporto di due diversi sistemi motivazionali: un sistema di approccio/avvicinamento caratterizzato da affettività positiva e supportato da aree prefrontali dell'emisfero sinistro, e un sistema di inibizione/evitamento caratterizzato da

affettività negativa e supportato da aree prefrontali dell'emisfero destro (Sutton & Davidson, 1997; Debener et al., 2000; Mennella et al., 2017). In particolare, il sistema di approccio permetterebbe di organizzare una quantità limitata di risorse cognitive in modo da raggiungere uno stimolo desiderato e da completare un obiettivo, mentre il sistema di evitamento sarebbe responsabile di vigilare la presenza di eventuali minacce e pericoli così che stimoli avversi siano evitati. Ciascun individuo presenta caratteristiche disposizionali specifiche rispetto ai due sistemi motivazionali, così da contribuire a un atteggiamento più avvicinante/estroverso o evitante/introverso. I due sistemi sono misurabili attraverso dei questionari che indagano le disposizioni di un individuo all'approccio e all'evitamento; in particolare, Carver e White nel 1994 hanno realizzato il Behavioural Inhibition System and Behavioural Activation System (BIS/BAS) questionnaire, che restituisce due punteggi finali relativi alle scale del sistema di inibizione (BIS) e il sistema di attivazione (BAS) (Carver & White, 1994).

2.3 Frontal Alpha Asymmetry e depressione

Dunque, si potrebbe concludere che una maggiore attività nell'emisfero frontale destro (come conseguenza di una sua minore attività alfa) corrisponderebbe a un atteggiamento tendente all'evitamento e a comportamenti di ritiro e di inibizione più frequenti. Considerando, come già detto sopra, che i pazienti con depressione mostrano attività maggiore nell'emisfero destro e che la tipologia di atteggiamento associato è coerente con la sintomatologia depressiva, la Frontal Alpha Asymmetry potrebbe costituire un biomarker della depressione utile alla diagnosi precoce e a un miglior riconoscimento del disturbo. Il legame tra FAA e depressione sarebbe ulteriormente supportato da studi su pazienti con lesioni cerebrali. Infatti, individui con lesioni alla corteccia prefrontale sinistra hanno maggiore probabilità di mostrare sintomi depressivi rispetto a individui con lesioni

alla corteccia prefrontale sinistra (Sutton & Davidson, 1997).

Nonostante la quantità di studi che indicano la FAA come un possibile utile biomarker della depressione sia notevole, alcune meta-analisi hanno messo in luce delle criticità degli studi effettuati (Debener et al., 2000; Kolodziej et al., 2021; Kaiser et al., 2018; van der Vinne et al., 2017). Tali gruppi di ricerca hanno rivelato come il legame tra Frontal Alpha Asymmetry e sintomatologia depressiva, qualora presente, non è sempre solido e facilmente replicabile, e che spesso studi che utilizzano la FAA sono caratterizzati da problematiche metodologiche.

Uno degli aspetti più importanti da tenere in considerazione quando vengono effettuate questo tipo di analisi è che numerose variabili sociodemografiche (genere, età, scolarità, comorbidità con altri disturbi) correlano in maniera significativa con la depressione (Kaiser et al., 2018). Di conseguenza, per aumentare la potenza di una ricerca e rendere conto di tali differenze nella popolazione è sempre necessario controllare per tali variabili e inserirle all'interno dei modelli lineari come variabili confondenti. Senza tale accorgimento, infatti, la variabilità nelle ricerche aumenta e diventa sempre più difficile replicare un effetto. I fattori principali che gli autori suggeriscono di tenere sempre in considerazione durante le analisi sono la dominanza manuale, il genere, l'età, l'utilizzo di droghe e gli anni di scolarità.

CAPITOLO 3

LA RICERCA

3.1 Introduzione

Tra gli indici principali legati alla depressione troviamo la Frontal Alpha Asymmetry, che è stato indicato come un possibile biomarker utile al riconoscimento precoce della depressione maggiore.

L'EEG frontal alpha asymmetry (FAA) può essere definita come la differenza a livello della banda di frequenza alfa nel tracciato EEG tra gli elettrodi dell'emisfero frontale destro e dell'emisfero frontale sinistro (Thibodeau et al., 2006).

In un tracciato elettroencefalografico, l'attività considerabile all'interno della banda di frequenza alfa corrisponde alle oscillazioni di potenziali post-sinaptici elettrici prodotti da una regione cerebrale tra gli 8 e i 12 Hz. Funzionalmente, si assume che l'attività alfa costituisca un "ritmo di riposo", che viene interrotto e diminuito quando vengono aperti gli occhi o durante attività mentale (Laufs et al., 2003); di conseguenza, l'attività alfa è stata utilizzata come un indice inversamente proporzionale all'attività corticale espressa da una regione del cervello e l'FAA come un indice in grado di stabilire quale emisfero cerebrale presenta un'attività maggiore rispetto all'altro.

La ricerca negli ultimi decenni si è dedicata intensamente ad indagare il legame tra asimmetrie nell'attività degli emisferi cerebrali ed emozioni, tratti di personalità e psicopatologie (Thibodeau et al., 2006), avendo spesso come riferimento una cornice teorica che vede i due emisferi frontali come basi neurali di un sistema di approccio/avvicinamento e di un sistema di inibizione/evitamento (Sutton & Davidson, 1997). In particolare, diverse ricerche sembrerebbero indicare che un'attività alfa maggiore nell'emisfero destro rispetto al

sinistro (e quindi un'attività corticale maggiore nell'emisfero sinistro rispetto al destro) supporti il sistema di approccio e affettività positiva, mentre il pattern opposto sarebbe più legato al sistema di allontanamento e affettività negativa (Mennella et al., 2017; Smith et al., 2016).

La prevalenza e la predisposizione a questo sistema di evitamento, che è associato ad attività alfa maggiore nell'emisfero sinistro rispetto al destro, presentano caratteristiche comportamentali affini alla sintomatologia depressiva. Di conseguenza, la FAA è stata introdotta in numerose ricerche al fine di testare se l'indice poteva essere considerato un correlato biologico e potenziale strumento per la diagnosi di depressione.

Il ruolo dell'*alpha asymmetry* biomarker della depressione è tuttora dibattuto, in quanto alcune metanalisi (Kolodziej et al., 2021; Van der Vinne et al., 2017) hanno mostrato come varie ricerche presentino diverse criticità metodologiche che hanno contribuito a ridurre l'effect size degli studi che utilizzano questo indice; ciononostante, la prospettiva dominante in letteratura sembra propendere per il riconoscimento dell'*alpha asymmetry* come un utile biomarker (Kaiser et al., 2018).

Se il legame tra FAA e depressione maggiore è stato ampiamente indagato, c'è stato meno interesse in ricerca nello stabilire il rapporto tra *alpha asymmetry* e forme più lievi di depressione che non raggiungono la soglia per la diagnosi e che sono solitamente riconosciute come depressione subclinica.

Considerando la depressione subclinica in un continuum fra l'assenza di sintomi e la depressione maggiore (Cuijpers et al., 2004), è importante definire se l'asimmetria tra l'attività alfa dei due emisferi frontali si presenti con la stessa configurazione della depressione maggiore anche con sintomi di numero o portata inferiore. Se fosse questo il caso, potremmo ottenere più informazioni sui processi biologici e comportamentali che accompagnano lo sviluppo della sintomatologia depressiva, oltre ad affermare ulteriormente

il ruolo della FAA come biomarker.

A partire da tali considerazioni, lo scopo principale della ricerca è verificare se esistono associazioni tra la sintomatologia depressiva subclinica, rilevata tramite questionari self-report compilati dai partecipanti, e il valore relativo all'asimmetria dell'attività alfa dei due emisferi frontali, ottenuto tramite una registrazione elettroencefalografica.

Ci si aspetta, in accordo con la letteratura sulla depressione maggiore, che le correlazioni indagate siano significative e negative, e che, anche in presenza di sintomi depressivi sotto la soglia diagnostica, l'attività alfa sia maggiore nell'emisfero sinistro rispetto al destro all'aumentare della sintomatologia depressiva.

3.2 Metodo

3.2.1 Partecipanti

I dati utilizzati per la ricerca sono stati selezionati da dati raccolti all'interno del progetto TRAINED (mulTifeature analysis of heaRt rate variability and gaIt features in cliNical Evaluation of Depression) condotto dal laboratorio di Psicofisiologia del Dipartimento di Psicologia Generale dell'Università degli Studi di Padova.

Sono stati selezionati 20 soggetti come partecipanti, di cui 12 femmine e 8 maschi, di età media (\pm deviazione standard) pari a 22.4 ± 2.2 anni. Gli anni di scolarità rilevati sono stati mediamente 16 ± 2.05 anni, e sono state registrate altre variabili demografiche quali peso, altezza, dominanza manuale, eventuali problemi di vista, daltonismo, quantità media di ore di sonno a notte e consumo medio settimanale di alcol e giornaliero di sigarette. Le principali informazioni sociodemografiche possono essere osservate nella **Tabella 3.1**.

I criteri di esclusione sono stati la presenza di disturbi neurologici e/o cardiovascolari, l'assunzione di farmaci e/o psicofarmaci che potessero influenzare la normale attività cognitiva e l'assunzione di alcol e sostanze stupefacenti nel giorno

precedente alla sessione sperimentale.

Attraverso il punteggio ottenuto nel questionario Beck Depression Inventory, compilato prima di giungere in laboratorio, i partecipanti sono stati successivamente divisi in due gruppi: un gruppo di controllo, per i partecipanti che avevano totalizzato un punteggio inferiore a 12, e un gruppo con sintomi depressivi, per chi aveva totalizzato un punteggio uguale o superiore a 12.

		Depressi	Controlli	T-test/Chi Quadro	<i>p</i>
	Età	21,70 (2,36)	23,20 (1,75)	1,61	0,124
	Scolarità	15,30 (1,95)	16,70 (2,00)	1,58	0,130
	BMI (kg/m2)	24,46 (5,72)	21,95 (2,69)	-1,25	0,225
Genere (N, %)	Maschi	3 (30%)	5 (50%)	0,80	0,371
	Femmine	7 (70%)	5 (50%)		
Fumo (N, %)	SI	5 (50%)	2 (20)	1,80	0,180
	NO	5 (50%)	8 (80%)		
Alcol (N; %)	SI	4 (40%)	7 (70%)	0,20	0,655
	NO	6 (60%)	3 (30%)		
	Media ore di sonno	6,60 (1,41)	7,35 (0,41)	1,61	0,124

Tabella 3.1 Sono raffigurate le principali variabili sociodemografiche raccolte nello studio: età, scolarità, BMI, genere, consumo di sigarette e alcol, ore di sonno a notte. Per ciascuna variabile nella tabella sono riportate la media e la deviazione standard di entrambi i gruppi, e la statistica del t-test e del chi-quadro con il rispettivo p-value.

3.2.2 Strumentazione

3.2.3 Questionari

Un giorno prima di sottoporsi alla sessione sperimentale, i partecipanti hanno compilato diversi questionari self-report online, funzionali alla misurazione della gravità della sintomatologia depressiva, dell'ansia, dei comportamenti di attivazione/approccio e di inibizione/evitamento e della ruminazione, attività fortemente legata alla depressione.

Per misurare la gravità dei sintomi depressivi dei partecipanti, attraverso cui sono stati divisi nei due gruppi sperimentali, è stato fatto utilizzo del Beck Depression Inventory, il principale questionario self-report utilizzato per la misurazione della depressione. Esso presenta 21 item, ciascuno con una scala a quattro valori (0-3), indicativi della gravità del disturbo, che è direttamente proporzionale al punteggio finale ottenuto. Superato il punteggio di 12, è possibile attribuire al soggetto lo stato di depressione minore (oppure, come illustrato sopra, depressione subclinica) (Beck et al., 1996; Jackson-Koku, 2016).

Come misura della gravità d'ansia è stato utilizzato un questionario realizzato dagli stessi autori e con una struttura simile al BDI: il Beck Anxiety Inventory (BAI), adatto a misurare l'ansia in soggetti dai 17 anni in su tramite 21 item (Steer et al., 1997). Inoltre, sono stati misurati il sistema di inibizione/evitamento (BIS) e il sistema di attivazione/approccio (BAS) tramite il questionario creato da Carver e White (Carver et al., 1994), il Behavioural Inhibition System and Behavioural Activation System (BIS/BAS) questionnaire. Infine, è stata ottenuta nei partecipanti una misura della ruminazione, che corrisponde ad un'eccessiva attività mentale interna in cui l'attenzione è rivolta ai sintomi depressivi e alle conseguenze di essi sulla vita dell'individuo; tale costrutto è stato misurato tramite la Ruminative Response Scale (RSS) (Roelofs et al., 2006).

3.2.4 Registrazione psicofisiologica

La sessione sperimentale ha previsto la registrazione di un elettroculogramma (EOG) e di un elettroencefalogramma (EEG) a riposo per circa tre minuti.

La registrazione dell'EOG ha previsto una procedura di dermoabrasione nei siti in cui sarebbero poi stato applicati gli elettrodi: tali siti sono stati puliti con cotone imbevuto di alcol, successivamente ne è stata abraso lo strato superficiale tramite dei cotton fioc con una pasta dermoabrasiva, fino all'arrossamento della pelle. In seguito, quattro elettrodi in

Ag/AgCl (argento/cloruro d'argento) con applicato un gel elettroconduttore sono stati posizionati con un cerotto in quattro siti: sopra e sotto un occhio (Vertical EOG-VEOG), e a lato di entrambi gli occhi (Horizontal EOG-HEOG). Infine, è stata misurata l'impedenza di ciascuno degli elettrodi necessari per l'EOG tramite un impedenzometro, al fine di verificare che essa risultasse sempre inferiore ai 5 Kohm; qualora il valore fosse superiore, è stata ripetuta la procedura a partire dalla dermoabrasione fino al superamento della soglia desiderata.

Per la registrazione dell'EEG, è stata predisposta l'applicazione di una cuffia a 32 canali secondo il sistema internazionale 10-20 (si veda **figura 3.2.2**). È stata dunque misurata la testa di ciascun partecipante per verificare la corretta dimensione della cuffia; successivamente, all'applicazione della cuffia, è stata verificata la corrispondenza del Cz (il punto a metà tra inion e nasion e tra le due depressioni auricolari) con quello previsto dal sistema 10-20. Al termine di tali operazioni, gli elettrodi sono stati collegati all'amplificatore, così che fosse possibile visualizzarne il segnale e l'impedenza; in seguito, gel elettroconduttore è stato applicato su ciascun elettrodo con delle siringhe dalla punta smussata ed è stato verificato che l'impedenza fosse inferiore ai 5 Komh; infine, è stato impostato il *sampling rate* a 1000 Hz e si è proceduto a registrare il segnale.

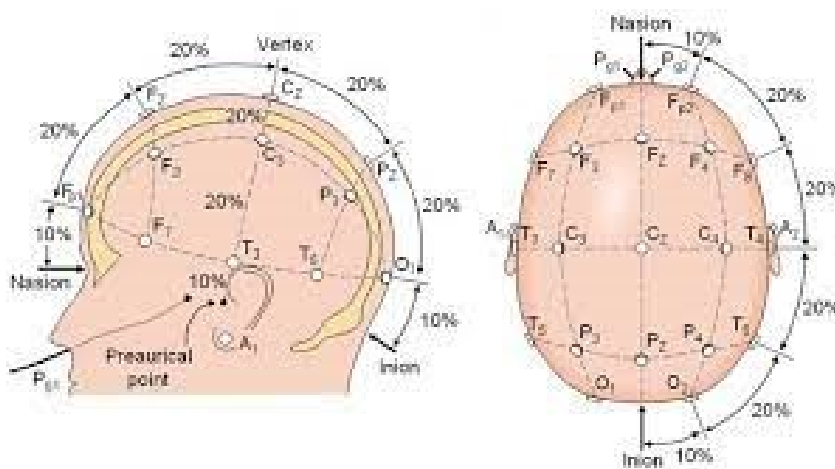


Figura 3.2.1 Illustrazione del sistema internazionale 10-20, un metodo ampiamente utilizzato nell'ambito dell'applicazione di elettrodi sullo scalpo nel contesto di studi EEG.

3.3 Procedura

Tutti i partecipanti sono stati informati riguardo la procedura, i questionari, e le registrazioni psicofisiologiche, dopodiché tutti hanno volontariamente deciso di leggere e firmare il consenso informato e il modulo per il trattamento dei dati personali.

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.

Il reclutamento dei partecipanti è avvenuto tramite contatto telefonico e tramite l'utilizzo della piattaforma Facebook.

I partecipanti sono stati introdotti in laboratorio e sono stati fatti accomodare su una sedia per la compilazione della scheda anamnestica per la raccolta di informazioni sociodemografiche.

Successivamente, sono state illustrate le fasi della sessione sperimentale indicandone la durata. Si è poi proceduto con l'applicazione degli elettrodi per l'EOG e la cuffia per l'EEG a cui è seguito un periodo di circa 10 minuti per abituare i partecipanti alla temperatura e al setting del laboratorio.

Prima di procedere alla registrazione del segnale a riposo per tre minuti, è stato chiesto ai partecipanti di rimanere rilassati il più possibile, cercando di non incrociare le gambe e le braccia, di respirare normalmente e non muovere la testa, così da evitare artefatti di registrazione.

I dati utilizzati all'interno dello studio corrispondono al tracciato elettroencefalografico durante il resting-state, un periodo di tempo in cui ai partecipanti è richiesto di svolgere compiti molto semplici che non richiedono alcun impegno cognitivo, o di rilassarsi e di non svolgere alcun compito; di conseguenza, solitamente si può assumere che il partecipante non stia svolgendo alcuna attività, esterna o interna, e che ciò che si sta

misurando corrisponda alla sua baseline.

Nello specifico, il resting-state è stato registrato all'interno di un compito di passive-viewing per una durata totale di circa tre minuti, in cui i partecipanti dovevano fissare una croce di fissazione in attesa della presentazione di uno stimolo.

3.4 Riduzione dei dati

I punteggi finali dei questionari self-report sono stati ottenuti dalla somma dei punteggi grezzi delle risposte dei partecipanti al BDI, al BAI, al BIS/BAS e al RSS. In tale modo, è stato possibile ottenere una stima dei costrutti indagati da ciascun questionario sia per il gruppo con sintomi depressivi sia per il gruppo di controllo.

I dati grezzi ottenuti dalla registrazione elettrooculografica ed elettroencefalografica sono stati elaborati attraverso il software EEGLAB (Delorme et al., 2004), un ambiente di processamento del segnale utilizzabile in ambiente MATLAB. In particolare, i dati dell'EOG sono stati incorporati e processati al fine di fornire uno strumento con cui valutare artefatti oculomotori all'interno del *pre-processing*.

I dati del tracciato EEG sono stati esportati con un campionamento di 1000 Hz, a cui è seguito un sotto-campionamento a 500 Hz; successivamente è stata effettuata un'operazione di re-refferaggio ponendo i due canali corrispondenti agli elettrodi collocati sulle mastoidi, M1 e M2, come riferimento. Per concludere il *pre-processing*, è stato passato un filtro passa-banda a 0.3-30 Hz su tutti i canali, in modo che le frequenze esterne alla banda presenti nei dati non fossero considerate, in quanto costituivano principalmente rumore ai fini della ricerca.

In seguito, è stato selezionato l'intervallo di tempo della durata di 180 secondi corrispondente al resting-state.

Al fine di rimuovere gli artefatti di movimento, di attività muscolari, di attività

oculomotoria e dei *blinks*, è stata effettuata sul suddetto intervallo di tempo un'analisi delle componenti indipendenti (nota anche come Independent Component Analysis o ICA). Tale analisi permette di estrarre componenti di cui si assume indipendenza statistica a partire da un segnale composto a sua volta da diversi sotto-segnali provenienti da sorgenti differenti. Un esempio può essere costituito proprio dal segnale registrato tramite un elettrodo di una cuffia EEG: oltre all'attività della regione cerebrale adiacente, possono essere presenti nello stesso segnale componenti derivanti dall'attività di alcuni muscoli della testa, oppure dai *blinks* prodotti dal partecipante (Stone 2002). Una delle peculiarità dell'analisi ICA consiste nella capacità di separare diverse componenti indipendenti senza dover conoscere le sorgenti da cui originano (per questo motivo l'ICA è considerato un caso particolare di Blind Source Separation o BSS). Di conseguenza, a partire da un unico tracciato EEG, è possibile estrarre e rimuovere componenti relative ad artefatti motori e di movimento senza che il segnale d'interesse sia intaccato. Nello specifico, è stato applicato l'algoritmo *FastICA* su tutti i canali EEG, escludendo i canali EOG, in modo che 20 componenti venissero separate e che fosse possibile individuare gli artefatti tramite un'ispezione visiva e tramite il riconoscimento automatizzato operato dal software.

Rimosse le componenti d'artefatto individuate tramite ICA, il tracciato è stato ulteriormente ispezionato visivamente per rimuovere artefatti di movimento o di altro genere che non erano stati riconosciuti come componenti indipendenti.

Al termine del processo di rimozione degli artefatti, è stato calcolato lo spettro di potenza per i canali frontali e prefrontali tramite l'estensione di EEGLAB Darbeliai. In totale, sono stati presi in considerazione 12 canali: F3, F4, F7, F8, FC1, FC2, FC2, FC5, FC6, Fp1, Fp2, Fpz, Fz. In tale modo, è stato possibile calcolare in che misura l'attività dei canali considerati appartenesse alle diverse bande di frequenza del tracciato EEG, che erano divise in quattro gruppi: *delta* (0.5-4 Hz), *teta* (4-8 Hz), *alfa* (8-13 Hz) e *beta* (13-30 Hz)

(Teplan, 2002).

Infine, è stato calcolato il logaritmo della potenza di banda alfa in ciascun elettrodo, in modo tale da normalizzare i valori precedentemente ottenuti, ed è stato sottratto il logaritmo del valore di tre elettrodi di sinistra (F3, F7 e Fp1) ai rispettivi logaritmi dei valori degli elettrodi di destra (F4, F8, Fp2), per tutti i partecipanti.

È stato in tale modo possibile ottenere tre indici di FAA per ciascun soggetto della ricerca.

3.5 Analisi dei dati

Sono stati effettuati dei confronti tra le medie dei due gruppi relativamente ai questionari self-report e alle loro sotto-scale. In particolare, sono state confrontate le medie del BDI nelle sue scale relative agli aspetti somatici e cognitivi, del BAI e del BIS/BAS attraverso il T-test di Student.

Inoltre, per verificare il legame tra i sintomi depressivi e gli indici di Frontal Alpha Asymmetry, è stato effettuato un T-test per confrontare le medie di FAA nei due gruppi.

Sono state poi calcolate delle correlazioni tra i questionari self-report (BAI, BIS/BAS e RSS nelle sue sotto-scale) e gli indici di FAA attraverso la statistica R di Pearson, al fine di indagare le associazioni tra i costrutti legati ai sintomi depressivi e l'asimmetria alfa.

Tutte le analisi sono state effettuate tramite il software Jamovi (versione 2.2.5). La significatività statistica è stata considerata raggiunta con un p-value inferiore a 0.05.

3.6 Risultati

In seguito alle analisi descrittive e statistiche effettuate sui questionari self-report fra i due gruppi sono emerse delle differenze statisticamente significative (si veda **Tabella 3.2**).

		Depressi	Controlli	T-test	<i>p</i>
Beck Depression Inventory (BDI)	BDI Somatic	16,7 (7,63)	2,2 (1,75)	-5,86	<,001
	BDI Cognitive	12,3 (5,62)	0,4 (0,70)	-6,65	<,001
	Beck Anxiety Inventory	29,3 (11,44)	7 (11,99)	-4,25	<,001
Behavioural Inhibition/Activation Systems (BIS/BAS)	BIS	17,9 (2,96)	14,9 (3,54)	-2,06	0,055
	BAS	25,5 (9,20)	30,3 (3,16)	1,56	0,136

Tabella 3.2 Analisi descrittiva e statistica tramite T-test dei questionari self-report.

Il gruppo con sintomi depressivi ha mostrato un punteggio statisticamente superiore in entrambe le sotto-scale del BDI, in accordo con la procedura per cui i due gruppi sono stati suddivisi proprio sulla base del punteggio di tale questionario. In aggiunta, il gruppo presenta un punteggio relativo all'ansia, misurata tramite il BAI, significativamente più elevato rispetto al gruppo di controllo ($t=-4,25$; $p < 0,001$). Non sono state rilevate drastiche differenze nei due gruppi riguardo ai punteggi del questionario BIS/BAS, anche se il punteggio relativo all'inibizione (BIS) è risultato più elevato nel gruppo con sintomi depressivi, mostrando una differenza marginalmente significativa ($t=-2,06$; $p=0,055$).

Il confronto tra le medie di FAA del gruppo con sintomi depressivi e del gruppo di controllo non è risultato significativo per nessuno dei tre indici considerati (tutti i $p > 0,1$) (si veda **Tabella 3.3**).

		Depressi	Controlli	T-test	<i>p</i>
Alpha Asymmetry (AA)	AA F4-F3	0,07 (0,19)	0,02 (0,08)	-0,648	0,523
	AA F8-F7	0,08 (0,23)	0,00 (0,07)	-1,083	0,293
	AA Fp2-Fp1	0,06 (0,08)	0,01 (0,09)	-1,022	0,320

Tabella 3.3 Confronto tramite T-test delle medie dei due gruppi nei tre diversi indici di AA.

Le correlazioni sono state calcolate considerando tutti i partecipanti e senza tenere conto della suddivisione in gruppi (si veda **Tabella 3.4**). I tre indici di FAA non hanno mostrato alcuna correlazione statisticamente significativa con i punteggi ai questionari BAS e RSS (tutti i $p > 0,1$); sono emerse correlazioni marginalmente significative tra FAA e il punteggio al BAI ($R=0,43$, $p=0,056$), e il punteggio al BIS ($R=0,44$, $p=0,052$), anche se tali associazioni sono rimaste limitate solo all'indice FAA relativo agli elettrodi F8 e F7.

		Alpha Asymmetry (AA)					
		AA F4-F3		AA F8-F7		AA Fp2-Fp1	
		R	<i>p</i>	R	<i>p</i>	R	<i>p</i>
	Beck Anxiety Inventory	0,19	0,420	0,43	0,056	0,24	0,306
Behavioural Inhibition/Activation Systems (BIS/BAS)	BIS	0,26	0,262	0,44	0,052	-0,15	0,525
	BAS	-0,12	0,609	-0,06	0,794	-0,24	0,292
Ruminative Response Scale (RSS)	RSS Riflessione	0,17	0,479	0,21	0,381	-0,11	0,640
	RSS rimuginio	0,11	0,639	0,29	0,216	0,09	0,681

Tabella 3.4 Correlazioni di Pearson (statistica rho con p-value) fra i punteggi ai questionari self-report e gli indici di Frontal Alpha Asymmetry.

3.7 Discussione e conclusione

Lo scopo principale della ricerca era verificare se l'indice di Frontal Alpha Asymmetry, misurato tramite registrazione elettroencefalografica, fosse correlato negativamente con la sintomatologia depressiva subclinica, in quanto la FAA solitamente riflette un'attività alfa maggiore nell'emisfero destro rispetto al sinistro in soggetti sani e soggetti depressi mostrano un'asimmetria opposta (Kaiser et al., 2018). Tale ipotesi è stata investigata controllando se gli indici di FAA fossero statisticamente differenti nei due gruppi sperimentali e correlando gli stessi indici con i valori di questionari relativi a costrutti associati alla sintomatologia depressiva. È stato inoltre verificato che i punteggi dei

questionari fossero diversi nei due gruppi in maniera significativa, così da stabilirne il legame con il gruppo di sintomi depressivi.

L'ipotesi principale non è stata confermata dai risultati. La FAA non è risultata significativamente differente nei due gruppi tramite T-test, non presentando la differenza che ci si sarebbe aspettata dall'ipotesi (ovvero valori più bassi per il gruppo con sintomi depressivi e più elevati per il gruppo di controllo). Inoltre, le correlazioni tra FAA e ruminazione (di cui si è ottenuta una stima tramite il RRS) non sono risultate significative nonostante il legame tra ruminazione e depressione (Roelofs et al., 2006). Le correlazioni con l'ansia (tramite BAI) sono risultate significative solamente per uno dei tre indici; in particolare, emerge una correlazione positiva. Un risultato identico è stato ottenuto nelle correlazioni tra FAA e il sistema BIS, portando nuovamente una sola correlazione marginalmente significativa e positiva. Tale conclusione va in direzione opposta alla teoria che vede l'asimmetria frontale strettamente legata ai sistemi BIS/BAS, che non riesce ad essere supportata neppure dalla correlazione tra FAA e il sistema BAS, che non è risultata significativa.

Dalle analisi sui punteggi dei questionari nei diversi gruppi è emerso un legame tra l'appartenenza al gruppo con sintomi depressivi e l'ansia misurata dal BAI; la significatività del p-value del T-test riflette quanto si riscontra in letteratura, per cui i soggetti con depressione hanno spesso caratteristiche dei disturbi d'ansia (Tiller, 2013). Infine, l'assenza di significatività dei punteggi del questionario BIS è in disaccordo con quanto riporta la letteratura.

La ricerca si configura come un esperimento pilota in un ambito ancora poco esplorato, e come tale presenta diversi limiti. Innanzitutto, i risultati ottenuti potrebbero essere giustificati dalla limitata grandezza del campione della ricerca e l'accrescimento del numero di partecipanti avrebbe potuto portare a conclusioni differenti. Inoltre, nelle ricerche

in cui è stato riconosciuto il ruolo della FAA come biomarker, è presente una certa variabilità nell'utilizzo di compiti sperimentali o resting state per rilevare un'associazione; pertanto, l'esecuzione di compiti da parte dei partecipanti avrebbe potuto essere determinante nell'individuare un effetto. In aggiunta, i dati utilizzati per la ricerca erano inseriti in uno studio più ampio con altre ipotesi sperimentali e altre procedure che potrebbero aver interferito con gli obiettivi di questa ricerca. Infine, l'effetto potrebbe essere presente solamente in popolazioni di soggetti con depressione maggiore ma non con soggetti subclinici; la FAA caratteristica di soggetti con diagnosi di depressione potrebbe essere riflessa dalla gravità dei sintomi, e i subclinici non mostrerebbero sintomi sufficientemente avanzati.

Un punto di forza potrebbe essere costituito dal fatto che il campione è stato bilanciato per diverse variabili sociodemografiche, quali genere, età e scolarità (si veda **Tabella 3.1**); il fatto che bilanciando le variabili dei partecipanti non è stata rilevata un'associazione potrebbe supportare una prospettiva teorica che mette in dubbio l'affidabilità del FAA nel predire la depressione e diminuirne la stabilità come biomarker.

In conclusione, futuri studi dovrebbero essere svolti prestando grande attenzione alle variabili sociodemografiche e alla numerosità del campione, così da svolgere studi affidabili che permettano di risolvere l'ambiguità che ancora oggi caratterizza il legame tra Frontal Alpha Asymmetry e depressione.

BIBLIOGRAFIA

- Allen, J., Cohen, M., (2010). Deconstructing the “Resting” State: Exploring the Temporal Dynamics of Frontal Alpha Asymmetry as an Endophenotype for Depression. *Frontiers in Human Neuroscience*, 4:232.
- Beck, A. T., Steer, R. A., & Brown, G. (1996). Beck Depression Inventory–II (BDI-II). *APA PsycTests*.
- Bertha, E.A., Balázs, J, (2013). Subthreshold depression in adolescence: a systematic review. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 22, 589–603.
- Carver, C., White, T., (1994). Behavioral inhibition, behavioral activation, and affective responses to impending reward and punishment: the BIS/BAS scales. *Journal of personality and social psychology*, 319, 67(2).
- Cuijpers, P., De Graaf, R., Van Dorsselaer, S., (2004). Minor depression: risk profiles, functional disability, health care use and risk of developing major depression. *Journal of Affective Disorders*, 79, 1-3.
- Cuijpers, P., Smit, F., Willemse, G., (2005). Predicting the onset of major depression in subjects with subthreshold depression in primary care: a prospective study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 133-138, 111(2).
- 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*, 31-37, 41(1).
- 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*, 9-21, 134(1).
- Fergusson, D., Horwood, L., Ridder, E., Beautrais, A., (2005). Subthreshold Depression in Adolescence and Mental Health Outcomes in Adulthood. *Archives of General Psychiatry*, 66-72, 62(1).
- Gonda, X., Pompili, M., Serafini, G., Carvalho, A., Rihmer, Z., Dome, P., (2015). The role of cognitive dysfunction in the symptoms and remission from depression. *Annals of General Psychiatry*, 27, 14(1).
- Jackson-Koku, G., (2016). Beck Depression Inventory. *Occupational Medicine*, 174-175, 66(2).
- 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.
- Kapfhammer, H., (2006). Somatic symptoms in depression. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 227-239, 8(2).
- Kim, J., Schwartz, T., (2020). Psychiatric Comorbidity in Major Depressive Disorder. *Major Depressive Disorder*, 91-102.
- Klein, D., Shankman, S., Lewinsohn, P., Seeley, J., (2009). Subthreshold Depressive Disorder in Adolescents: Predictors of Escalation to Full-Syndrome Depressive Disorders. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 703-710, 48(7).

- 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.
- Laufs, H., Kleinschmidt, A., Beyerle, A., Eger, E., Salek-Haddadi, A., Preibisch, C., Krakow, K., (2003). EEG-correlated fMRI of human alpha activity. *NeuroImage*, 1463-1476, 19(4).
- Pincus, H., Davis, W., McQueen, L., (1999). ‘Subthreshold’ mental disorders. *British Journal of Psychiatry*, 288-296, 174(4).
- Robinson, R., Downhill, J., (1995). Lateralization of psychopathology in response to focal brain injury. *Brain asymmetry*, 693-711.
- Roelofs, J., Muris, P., Huibers, M., Peeters, F., Arntz, A., (2006). On the measurement of rumination: A psychometric evaluation of the ruminative response scale and the rumination on sadness scale in undergraduates. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 299-313, 37(4).
- Roelofs, J., Huibers, M., Peeters, F., Arntz, A., (2008). Effects of neuroticism on depression and anxiety: Rumination as a possible mediator. *Personality and Individual Differences*, 576-586, 44(3).
- Smith, K., (2014). Mental health: A world of depression. *Nature*, 180-181, 515 (7526).
- Steer, R. A., Beck, A. T. (1997). Beck Anxiety Inventory. In C. P. Zalaquett & R. J. Wood (Eds.), *Evaluating stress: A book of resources* (pp. 23–40).
- Stone, J., (2002). Independent component analysis: an introduction. *Trends in Cognitive Sciences*, 59-64, 6(2).
- Sutton, S., Davidson, R., (1997). Prefrontal Brain Asymmetry: A Biological Substrate of the Behavioral Approach and Inhibition Systems. *Psychological Science*, 204-210, 8(3).
- Teplan, M., (2002). Fundamentals of EEG measurement. *Measurement science review*, 1-11, 2(2).
- Tiller, J., (2013). Depression and anxiety. *Medical Journal of Australia*, 199(S6).
- van der Vinne, N., Vollebregt, M., van Putten, M., Arns, M., (2017). Frontal alpha asymmetry as a diagnostic marker in depression: Fact or fiction? A meta-analysis. *NeuroImage: Clinical*, 79-87, 16.
- Vreeburg, S., Hoogendijk, W., van Pelt, J., DeRijk, R., Verhagen, J., van Dyck, R., Smit, J., Zitman, F., Penninx, B., (2009). Major Depressive Disorder and Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Activity: Results From a Large Cohort Study. *Archives of General Psychiatry*, 617-626, 66(6).

Ringraziamenti

Ci tengo a ringraziare la prof.ssa E. Patron e la Ph.D. F. Mura per il loro tempo, la loro professionalità e per avermi mostrato, nel migliore dei modi, il mondo di cui un giorno vorrei fare parte.

Ringrazio Luca, Simone e i miei genitori per il supporto e l'affetto senza cui nessuna parte del mio percorso di studi sarebbe stata affrontata allo stesso modo, a voi devo tutto.

Ringrazio Alessandro, Carlo, Federico, Francesco e Riccardo per la compagnia, l'appoggio e le risate che mi hanno permesso di concludere al meglio questo elaborato sulle pendici delle Dolomiti.

Ringrazio nuovamente Alessandro, Carlo e mio padre per la loro precisione e per il contributo fondamentale che hanno avuto nella revisione di quanto ho scritto.

Ringrazio Alice C., Alice Z., Fulvio, Giacomo, Giulia e Margherita per avermi regalato tre anni indimenticabili e un'amicizia da cui non vorrò mai separarmi.

Ringrazio con tutto il mio cuore Silvia per essere stata al mio fianco in ogni momento e per essere la persona meravigliosa che sei. Grazie.