



**UNIVERSITÀ
DI PARMA**

**DIPARTIMENTO DI MEDICINA E CHIRURGIA
CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN PSICOBIOLOGIA E
NEUROSCIENZE COGNITIVE**

**I CORRELATI EEG DEI DISTURBI DELL'UMORE E LA
TERAPIA CRONOBIOLOGICA: UN'IPOTESI DI STUDIO
DEI MICROSTATI.**

Relatore:

Chiar.mo Prof. Vittorio Gallese

Controrelatori:

Marta Calbi

Federico Pacchioni

Laureando:

Luis Quaranta

ANNO ACCADEMICO 2020/2021

INDICE

CAPITOLO 1

Introduzione.....	4
1.1) Il Disturbo Depressivo Maggiore.....	5
1.1.2) La depressione post partum.....	13
1.2.3) Comorbidità.....	14
1.1.4) Fattori causali biologici del DDM.....	14
1.1.5) Fattori causali psicologici del DDM.....	24
1.1.6) Effetti interpersonali.....	33
1.2) Il Disturbo Bipolare e disturbi correlati.....	35
1.2.1) Fattori causali del Disturbo Bipolare.....	43
1.3) I Disturbi dell'Umore nelle diverse culture.....	47
1.4) I Trattamenti.....	48
1.4.1) Terapie Cronobiologiche.....	55

CAPITOLO 2

2.1) L'Elettroencefalografia.....	67
2.2) Principi elettrofisiologici	69
2.3) Ritmi EEG.....	74
2.4) Posizionamento degli elettrodi	77
2.5) Analisi dei dati EEG.....	80
2.5.1) Pre-processing dei dati EEG.....	80
2.5.2) I Potenziali Evento-Correlati.....	82

2.5.3) Analisi del tempo.....	85
2.5.4) Analisi delle frequenze.....	87
2.6) I Microstati EEG	93
2.6.1) Analisi dei Microstati	97
2.7) Studi EEG e disturbi dell'umore	99
2.7.1) I Microstati EEG e i disturbi dell'umore.....	106

CAPITOLO 3

Protocollo di studio: I Microstati EEG nel Disturbo Bipolare.....	121
---	-----

RINGRAZIAMENTI	131
-----------------------------	-----

BIBLIOGRAFIA	132
---------------------------	-----

CAPITOLO 1

*“La sofferenza è una specie di bisogno dell’organismo
di prendere coscienza di uno stato nuovo”.*

Marcel Proust, I Guermantes, 1920

Questa tesi si propone, grazie alla collaborazione con l’Università Vita-Salute San Raffaele di Milano, di studiare i correlati EEG dei disturbi dell’umore e le recenti terapie definite cronobiologiche, quali la Deprivazione del Sonno e la Light Therapy, che durante gli ultimi anni stanno ricevendo sempre più riscontri positivi.

Prima di tutto, verrà descritto il Disturbo Depressivo Maggiore e in seguito quello Bipolare, illustrando, sulla base dei dati più rilevanti della letteratura scientifica, quali siano i criteri diagnostici di questi disturbi, le principali teorie circa la loro eziologia, il loro sviluppo e i trattamenti.

Nel secondo capitolo, si approfondirà la parte relativa all’indagine elettroencefalografica di questi disturbi.

Infine, nell’ultimo capitolo si proporrà un protocollo di ricerca in cui saranno studiate le caratteristiche dei microstati EEG nei pazienti bipolari in fase depressiva e remissiva.

Introduzione

A tutti sarà capitato di provare sentimenti di tristezza, sconforto, pessimismo, di non avere alcuna speranza di migliorare la propria situazione o di bassa autostima. Sentirsi depressi, per quanto spiacevole, ha una durata spesso breve e la sensazione tende a sparire dopo qualche giorno o dopo aver raggiunto un livello soglia. Un periodo di depressione lieve e di breve durata può essere considerato "normale" o addirittura adattivo e funzionale sul lungo periodo. Infatti, quando viviamo questi momenti di rallentamento, essi ci permettono di risparmiare energie che altrimenti sprecheremmo in obiettivi irraggiungibili (Keller & Nesse, 2005). Si considera, dunque, che spesso momenti di umore più o meno depresso occorrono a chi sta attraversando momenti difficili, come la perdita di una persona cara o un momento di difficoltà economica, per fermarsi ed elaborare al meglio la situazione.

Quando si parla di disturbi dell'umore, invece, ci si riferisce a una grave alterazione dell'umore che persiste per un periodo di tempo prolungato. In questi casi, il disturbo è così intenso e costante da compromettere le relazioni interpersonali e le normali attività quotidiane. Esistono diverse tipologie di disturbi dell'umore (o disturbi affettivi) presenti nel DSM-5 (Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali), alcuni di questi verranno affrontati nel presente lavoro di tesi. Ciò che accomuna tutti i disturbi dell'umore è la presenza di un quadro clinico caratterizzato da stati affettivi ed emotivi intensi che si muovono lungo un continuum che va da una profonda depressione ad un'eccessiva ed inappropriata euforia. Come vedremo, ci sono altri sintomi e comorbidità associate specificatamente ad ogni disturbo, ma quella citata precedentemente è la peculiarità che li definisce.

I due principali stati d'animo presenti nei disturbi dell'umore sono la **depressione** da un lato, che si presenta con sentimenti di profonda tristezza e sconforto o perdita d'interesse e motivazione per attività che prima si consideravano piacevoli, e la **mania** dall'altro, caratterizzata da una forte e inappropriata sensazione di eccitazione ed euforia, spesso interrotta da scoppi di irritabilità che possono sfociare anche in episodi di violenza.

Ci sono, inoltre, casi in cui questi due poli opposti convivono in quelli che si chiamano episodi misti, in cui, per l'appunto, la persona alterna rapidamente umori diversi, passando dall'euforia all'irritabilità fino a stati di profonda tristezza all'interno dello stesso episodio di malattia.

1.1 Il Disturbo Depressivo Maggiore

Il Disturbo Depressivo Maggiore (DDM), è caratterizzato dalla presenza di umore triste, perdita di piacere per le normali attività, alterazioni del sonno e dell'appetito, difficoltà di attenzione e concentrazione ed un marcato scadimento del funzionamento globale. Spesso, chi ne è affetto prova intensi sentimenti di colpa o vergogna, non di rado sono presenti pensieri di morte che purtroppo, in alcuni casi, si concretizzano.

È una delle malattie mentali più comuni: secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) sono colpite da depressione più di 350 milioni di persone in tutto il mondo, con una prevalenza che è doppia nelle femmine rispetto ai maschi e maggiore nei giovani rispetto agli anziani. Solitamente, il periodo di esordio dei disturbi unipolari depressivi si colloca dall'adolescenza fino alla maturità, tuttavia non sono esclusi casi di insorgenza durante la vecchiaia o l'infanzia. Quest'ultima fascia di età prima veniva esclusa, ma studi più recenti hanno rilevato un'insorgenza fino al 3% dei bambini in età scolastica, di alcune forme, in particolare quella della distimia.

Per quanto riguarda gli adolescenti, che fanno parte della fascia di età più colpita, una percentuale tra il 20-30% di loro ha avuto un disturbo depressivo maggiore. È molto probabile che chi ha avuto questi episodi durante l'adolescenza, li sviluppi anche in età adulta. Inoltre, proprio in questo periodo si acquiscono le differenze di incidenza della malattia legate al genere (Hankin et al., 2008; Nolen-Hoeksema, 2012).

Illustrerò di seguito quali sono i criteri diagnostici per il DDM presenti nel Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali (DSM-5).

Disturbo Depressivo Maggiore

- A.** Cinque (o più) dei seguenti sintomi sono stati contemporaneamente presenti durante un periodo di 2 settimane almeno e rappresentano un cambiamento rispetto al precedente livello di funzionamento; almeno uno dei sintomi è 1) umore depresso o 2) perdita di interesse o piacere.

Nota: Non comprendere sintomi chiaramente attribuibili a un'altra condizione medica.

1. Umore depresso per la maggior parte del giorno, quasi tutti i giorni, come riportato dall'individuo o come osservato da altri (per es., appare lamentoso/a).
(Nota: Nei bambini e negli adolescenti, l'umore può essere irritabile.)

2. Marcata diminuzione di interesse o piacere per tutte, o quasi tutte, le attività per la maggior parte del giorno, quasi tutti i giorni (come indicato dal resoconto soggettivo o dall'osservazione).

3. Significativa perdita di peso, non dovuta a dieta, o aumento di peso (per es., un cambiamento superiore al 5% del peso corporeo in un mese) oppure diminuzione o aumento dell'appetito quasi tutti i giorni. (**Nota:** Nei bambini, considerare l'incapacità di raggiungere i normali livelli ponderali.)

4. Insonnia o ipersonnia quasi tutti i giorni.
5. Agitazione o rallentamento psicomotori quasi tutti i giorni (osservabile dagli altri; non semplicemente sentimenti soggettivi di essere irrequieto/a o rallentato/a).
6. Faticabilità o mancanza di energia quasi tutti i giorni.
7. Sentimenti di autosvalutazione o di colpa eccessivi o inappropriati (che possono essere deliranti), quasi tutti i giorni (non semplicemente autoaccusa o sentimenti di colpa per il fatto di essere ammalato/a).
8. Ridotta capacità di pensare o di concentrarsi, o indecisione, quasi tutti i giorni (come impressione soggettiva o osservata da altri).
9. Pensieri ricorrenti di morte (non solo paura di morire), ricorrente ideazione suicidaria senza un piano specifico o un tentativo di suicidio o un piano specifico per commettere suicidio.

B. I sintomi causano disagio clinicamente significativo o compromissione del funzionamento in ambito sociale, lavorativo o in altre aree importanti.

C. L'episodio non è attribuibile agli effetti fisiologici di una sostanza o a un'altra condizione medica. **Nota:** I Criteri A-C costituiscono un episodio depressivo maggiore.

Nota: Risposte a una perdita significativa (per es., lutto, tracollo finanziario, perdite derivanti da un disastro naturale, una grave patologia medica o disabilità) possono comprendere sentimenti di intensa tristezza, ruminazione sulla perdita, insonnia, scarso appetito e perdita di peso, annotati nel Criterio A, che possono assomigliare a un episodio depressivo. Nonostante tali sintomi possano essere comprensibili oppure considerati appropriati alla perdita, la presenza di un

episodio depressivo maggiore in aggiunta alla normale risposta a una perdita significativa dovrebbe essere considerata attentamente. Questa decisione richiede inevitabilmente una valutazione clinica basata sulla storia dell'individuo e sulle norme culturali per l'espressione del disagio nel contesto della perdita.

D. Il verificarsi dell'episodio depressivo maggiore non è meglio spiegato dal disturbo schizoaffettivo, dalla schizofrenia, dal disturbo schizofreniforme, dal disturbo delirante o dal disturbo dello spettro della schizofrenia e altri disturbi psicotici con altra specificazione o senza specificazione. Non vi è mai stato un episodio maniacale o ipomaniacale.

Nota: Tale esclusione non si applica se tutti gli episodi simil-maniacali o simil-ipomaniacali sono indotti da sostanze o sono attribuibili agli effetti fisiologici di un'altra condizione medica.

E. Non vi è mai stato un episodio maniacale o ipomaniacale. **Nota:** Tale esclusione non si applica se tutti gli episodi simil-maniacali o simil-ipomaniacali sono indotti da sostanze o sono attribuibili agli effetti fisiologici di un'altra condizione medica.

Nel DSM-5 esistono, inoltre, degli specificatori, ovvero un insieme di caratteristiche specifiche aggiuntive ai precedenti criteri di disturbo depressivo maggiore che possono aiutarci a definire meglio il quadro clinico e quindi anche il trattamento più appropriato.

Questi specificatori sono:

-Con caratteristiche melancoliche: in aggiunta ai sintomi caratteristici della Depressione Maggiore il paziente manifesta una perdita di piacere in tutte (o quasi) le attività, o una perdita di reattività agli stimoli abitualmente considerati piacevoli o desiderabili.

Sono presenti, inoltre, almeno tre dei seguenti sintomi: risveglio precoce al mattino, depressione più forte al mattino, marcato rallentamento motorio o agitazione, perdita dell'appetito e del peso corporeo e sentimenti di colpa. Sembra esserci una maggiore predisposizione ereditaria per questa forma rispetto alle altre e sembra essere fortemente associata a traumi d'infanzia.

-Con caratteristiche psicotiche congruenti con l'umore: deliri o allucinazioni e senso di colpa. In genere il trattamento prevede l'assunzione combinata di farmaci antidepressivi e antipsicotici.

-Con caratteristiche atipiche: reattività dell'umore che si risolve in risposta a eventi positivi. Devono essere presenti da due a quattro tra i seguenti sintomi: significativo incremento ponderale o aumento dell'appetito, ipersonnia, paralisi "plumbea" (sensazione di pesantezza di braccia e gambe), ipersensibilità al rifiuto interpersonale. Questa forma colpisce in misura maggiore le donne, con un'età di insorgenza precoce e una maggiore probabilità di sviluppare pensieri suicidari (Matza et al., 2003). Si è notata, inoltre, una relazione tra la depressione atipica e una forma lieve di disturbo bipolare, con episodi più ipomaniacali rispetto a quelli maniacali (Benazzi & Akiskal, 2005). Questi pazienti, inoltre, rispondono in maniera diversa rispetto agli altri ad alcune famiglie di antidepressivi, soprattutto agli inibitori della monoamino ossidasi (MAO).

-Con manifestazioni catatoniche: un insieme di sintomi psico-motori che spaziano dall'immobilità (catalessi) all'eccessiva attività motoria, passando per il mutacismo e la rigidità.

-Con andamento stagionale (SAD): questo specificatore ci interessa particolarmente in quanto rappresenta un modello ottimale sul quale le terapie cronobiologiche mostrano la loro efficacia.

Tra i criteri troviamo la presenza di almeno due episodi depressivi verificatisi negli ultimi anni nello stesso periodo dell'anno (solitamente in autunno o inverno), seguiti da una completa remissione dei sintomi nelle altre stagioni, solitamente in primavera. Inoltre, nel paziente non devono essersi verificati altri episodi depressivi non stagionali nello stesso periodo di due anni. I tassi di incidenza sembrano suggerire che il disturbo affettivo stagionale colpisca in misura maggiore chi vive a latitudini più alte (con clima freddo) e persone più giovani. Questi pazienti tendono a presentare un cluster di sintomi specifici legati alla depressione atipica. Questi sintomi sono: ipersonnia, aumento dell'appetito, desiderio dei carboidrati e aumento di peso. Tutti questi sintomi riguardano in media l'80% dei pazienti con SAD. Inoltre, tali pazienti mostrano una maggiore irritabilità in autunno/inverno.

-Con caratteristiche miste:

-Con ansia. L'ansia è definita come la presenza di almeno due dei seguenti sintomi nella maggior parte dei giorni di un episodio depressivo maggiore o di un disturbo depressivo persistente (distimia):

1. Sentirsi nervosi/e o tesi/e.
2. Sentirsi insolitamente inquieti/e.
3. Difficoltà di concentrazione a causa della preoccupazione.
4. Paura che possa accadere qualcosa di terribile.
5. Sentire che l'individuo può perdere il controllo di sé stesso/a.

Nota: L'ansia è stata osservata essere una caratteristica predominante sia del disturbo bipolare sia del disturbo depressivo maggiore. Alti livelli di ansia sono stati associati a più elevato rischio di suicidio, maggiore durata della malattia e maggiore probabilità di non risposta al trattamento. Di conseguenza, dal punto di vista clinico, è utile specificare

la presenza e i livelli di gravità dell'ansia per la pianificazione del trattamento. (I livelli di gravità sono determinati da quanti dei precedenti sintomi si hanno, andando da **lieve** con uno o due sintomi, a **molto grave** con 4 o 5 sintomi e agitazione psicomotoria).

Quest'ultimo specificatore è uno di quelli più comuni insieme a quello della melanconia. Infatti, anche nelle forme di depressione lieve, questa si accompagna moltissime volte ad un incremento dell'ansia. A livello diagnostico è presente una forte comorbilità tra le condizioni cliniche di ansia e depressione e tutt'ora la sua correlazione è un campo di studi molto complesso.

Quando si effettua una diagnosi di DDM viene spesso specificato se si tratta di un primo episodio singolo (iniziale) o di un episodio ricorrente (preceduto da uno o più episodi nei mesi precedenti). Quando non sono trattati, gli episodi depressivi durano in genere dai 6 ai 9 mesi. In una percentuale della popolazione affetta da DDM che varia tra il 10 e 20%, i sintomi possono durare quasi tutti i giorni per un periodo pari a due anni, in questo caso si parla di **Disturbo Depressivo Persistente** (o **distimia**) (Boland & Keller, 2009).

Quest'ultimo, dunque, si manifesta con umore depresso cronico che determina una maggiore compromissione della capacità di svolgere le attività quotidiane traducendosi, quindi, in una prognosi peggiore rispetto a quella riservata al DDM. Possono verificarsi periodi di umore normale ma sono solitamente brevi, da pochi giorni fino ad alcune settimane, e sono questi che permettono di distinguere meglio questo disturbo dal DDM. Esiste, tuttavia, una condizione chiamata **depressione doppia**, in cui vengono soddisfatti sia i criteri della distimia, con un umore depresso cronico di lieve entità, sia alcuni criteri del DDM. Il disturbo depressivo persistente ha, spesso, una durata media tra i 4 e i 5 anni

(ma può durare anche molto di più) e colpisce maggiormente gli adolescenti (Klein et al., 2006).

Vediamo infine altri aspetti specifici legati alla depressione come il processo di lutto, la depressione post-partum e le comorbidità.

Il processo di lutto

Per quanto riguarda la morte e il processo di lutto, questo è stato un argomento dibattuto nella storia del DSM. Il lutto presenta spesso delle specifiche caratteristiche, e Bowlby (1980) ha evidenziato, attraverso i suoi studi osservazionali, la presenza di quattro fasi che caratterizzano una *normale risposta* alla perdita di un coniuge o parente stretto:

- 1) Insensibilità e incredulità;
- 2) intenso desiderio e ricerca della persona deceduta;
- 3) disorganizzazione e disperazione alla successiva accettazione della perdita;
- 4) riorganizzazione graduale della propria vita.

Per decenni queste quattro fasi sono state considerate il normale percorso di una persona che subisce il lutto di una persona amata e vari studi hanno confermato queste tipiche fasi (e.g., Maciejewski et al., 2007).

Di conseguenza, gli autori del DSM IV erano arrivati ad escludere il lutto dai criteri diagnostici per il DDM in presenza di specifici sintomi. Tuttavia, questa discriminazione è stata rimossa nel DSM5 con diverse controversie, così da far rientrare nei criteri di diagnosi per DDM anche alcuni sintomi legati al lutto.

1.1.2 La depressione post partum.

Alcune neo-madri (e talvolta anche padri) possono sviluppare depressione o tristezza post-partum, una condizione che, oltre ad affliggere la madre può avere conseguenze importanti sullo sviluppo del bambino.

Gli aggiustamenti ormonali e le alterazioni dei sistemi serotoninergici e noradrenergici che avvengono durante tutta la gravidanza e nelle prime settimane dopo il parto sembrano avere un ruolo nella patogenesi della depressione e tristezza post-partum, anche se i dati a riguardo non sembrano essere conclusivi. Sembra che a determinare il quadro clinico concorrano anche fattori psicologici. Depressione e tristezza post-partum sono più probabili se la madre, ad esempio, non può contare su un sistema di supporto sociale adeguato, se ha difficoltà ad accettare la sua nuova identità e le responsabilità associate, o, infine, se è presente una storia familiare di depressione che può accentuare la vulnerabilità allo stress seguente alla nascita di un bambino (Forman et al., 2007).

I sintomi della depressione post-partum includono umore instabile, facile tendenza al pianto, irritabilità intervallata da sentimenti di felicità (Reck et al., 2009). Questi sintomi colpiscono tra il 50 e il 70% delle donne nei primi 10 giorni dopo la nascita del bambino e di solito scompaiono da soli. Si sono osservati anche sintomi ipomaniacali intervallati a sintomi simili a quelli della depressione.

Per quanto riguarda le differenze di genere, alcuni studi hanno suggerito che le donne hanno una vulnerabilità maggiore rispetto agli uomini, probabilmente dovuta ad una possibile associazione causale tra ormoni e depressione.

Inoltre, tendono ad avere livelli più alti di nevroticismo e percepiscono un maggiore livello di stress incontrollabile. Non stupisce, quindi, che questo gruppo possa avere una maggior prevalenza a sviluppare la depressione (Nolen-Hoeksema & Hilt, 2009).

1.2.3 Comorbidità.

La maggior parte dei pazienti che riceve una diagnosi di disturbo dell'umore riceve, nel corso della vita, anche una diagnosi per disturbo d'ansia e viceversa (Hettema et al., 2008).

Numerose prove di studi genetici e di famiglia dimostrano una stretta relazione tra ansia e DDM (Garber & Weersing, 2010). Il fattore di tipo genetico che sembra essere maggiormente condiviso tra questi disturbi, è il tratto di personalità del nevroticismo. Troviamo, inoltre, una comunanza nei livelli di affettività negativa. A differenza delle persone depresse, però, le persone ansiose non sembrano presentare bassi livelli di affettività positiva (ad eccezione di persone affette da ansia sociale).

Chi tende a soffrire d'ansia, in particolare chi ha avuto esperienze di panico, sperimenterà più facilmente alti livelli di umore in una dimensione conosciuta come *iper-arousal*, che in genere si manifesta con tachicardia, sudorazione eccessiva, vertigini, respiro accelerato, tremori (Mineka et al., 1998).

Altre comorbidità presenti nel DDM possono essere il Disturbo Ossessivo Compulsivo (DOC), l'Anoressia Nervosa, la Bulimia Nervosa e il Disturbo Borderline di Personalità (Prenoveau et al., 2010; Watson, 2005).

1.1.4 Fattori causali biologici del DDM

Le ricerche dell'eziologia dei disturbi dell'umore si sono concentrate sul possibile ruolo dei fattori biologici, psicologici e socio-culturali e, ad oggi, l'obiettivo è proprio quello di comprendere come questi diversi fattori siano interconnessi tra loro, per arrivare ad un modello **biopsicosociale**.

Fattori genetici

Per quanto riguarda l'*aspetto genetico*, studi di familiarità hanno mostrato come il rischio di sviluppare il disturbo è dalle due alle tre volte più alto in persone con un consanguineo che soffre di disturbo unipolare. Gli studi sui gemelli suggeriscono un ruolo moderato della genetica nello sviluppo del DDM. La probabilità di sviluppare un disturbo se un gemello soffre di DDM è doppia nei gemelli omozigoti rispetto a quelli eterozigoti e le influenze genetiche sono responsabili di una percentuale di varianza che va tra il 32 e 40% (Sullivan et al., 2000). Queste stime si alzano al 70-80% nel caso di depressioni più gravi, con insorgenza precoce o ricorrente. Tuttavia, in termini di varianza, il peso delle influenze ambientali non condivise tra i gemelli, è maggiore rispetto a quello dei fattori genetici (Levinson, 2007; McGuffin et al., 2005). Focalizzandosi sui fattori genetici, diversi studi concordano sul fatto che il gene trasportatore della serotonina (5-HTTLPR), coinvolto nella trasmissione e ricaptazione della serotonina, neurotrasmettitore chiave implicato nella depressione (si veda sotto), potrebbe avere un ruolo nell'insorgenza della malattia, qualora fosse presente con due alleli corti. Infatti, è possibile avere due alleli lunghi (l/l), due alleli corti (s/s) o un allele lungo e uno corto (l/s). Studi condotti su animali suggeriscono come i due alleli corti predisporrebbero maggiormente alla depressione rispetto a quelli lunghi (Caspi et al., 2003).

Questo modello di spiegazione non è, tuttavia, sufficiente per gli esseri umani se non si inserisce questa informazione nell'interazione genotipo-ambiente. Nel 2003, Caspi e colleghi hanno studiato questa interazione avvalendosi di un campione sperimentale di 847 persone seguite dalla nascita per 26 anni. Durante tutto il periodo, i ricercatori hanno registrato la presenza di diagnosi di episodi depressivi maggiori nell'anno precedente e il verificarsi di eventi di vita stressanti nei cinque anni precedenti. Avendo anche fatto un

esame genetico, i risultati hanno mostrato che chi possedeva il genotipo con allele s/s aveva il doppio di probabilità di sviluppare un episodio depressivo a seguito di quattro o più eventi stressanti verificatisi nei cinque anni precedenti rispetto a chi aveva la variante l/l, pur avendo vissuto quattro o più eventi stressanti. Tali risultati, quindi, supporterebbero il modello *diatesi-stress*, secondo cui gli episodi depressivi sarebbero scaturiti dall'interazione tra predisposizione genetica (o vulnerabilità) e ambiente.

Fattori neurochimici

Per quanto riguarda i fattori neurochimici, questi sono stati presi in considerazione sin dagli anni '60. Un gran numero di prove suggerisce che le diverse terapie biologiche come la terapia elettroconvulsivante, i farmaci antidepressivi e le terapie cronobiologiche come la Deprivazione del Sonno e la Light Therapy, influiscono sulla concentrazione e sull'attività di neurotrasmettitori a livello sinaptico.

In quegli anni, l'attenzione venne rivolta soprattutto a due neurotrasmettitori della classe delle monoammine, la serotonina e la noradrenalina, fino ad arrivare alla teoria *monoaminergica della depressione*. Secondo questa teoria, la depressione di molte persone sarebbe dovuta alla parziale o totale deplezione di uno o di entrambi questi neurotrasmettitori in importanti siti recettoriali nel cervello (Schildkaut, 1965). Questa deplezione può verificarsi a seguito di un'alterata sintesi di questi neurotrasmettitori nel neurone pre-sinaptico, a seguito della più rapida degradazione o ricaptazione del neurotrasmettitore una volta rilasciato nella sinapsi o per un funzionamento alterato dei recettori post-sinaptici (Thase, 2009). Oggi sappiamo bene come questi neurotrasmettitori siano coinvolti nella regolazione del comportamento, nello stress e nell'espressione emotiva, e nelle funzioni vegetative (e.g., appetito, sonno e arousal, che nei disturbi

dell'umore sono compromessi). I farmaci antidepressivi, infatti, aumentano la disponibilità nei valli sinaptici di queste monoamine. Inoltre, solo in seguito è stato osservato come anche la *dopamina*, e in particolare la sua riduzione, giochi un ruolo fondamentale in alcune forme di depressione (soprattutto quella atipica e bipolare; Krishnan & Nestler, 2008). La dopamina, infatti, è fortemente coinvolta nelle esperienze di piacere e ricompensa e, dunque, una alterazione nei suoi livelli può portare ad anedonia, ovvero l'incapacità di provare piacere, altro sintomo caratteristico della depressione.

Tuttavia, dagli anni '80, si rafforzò l'idea che questi meccanismi non potessero spiegare direttamente l'insorgenza della malattia (Krishnan & Nestler, 2008). L'ipotesi delle monoamine stride, infatti, con ulteriori evidenze: l'assunzione di antidepressivi produce nell'immediato un aumento della disponibilità di noradrenalina e serotonina ma gli effetti sul miglioramento dell'umore si osservano solo dopo le 3-4 settimane, quando i livelli di questi neurotrasmettitori possono dirsi normalizzati. Devono esserci, quindi, altri meccanismi che spiegano la depressione e l'effetto antidepressivo dei farmaci.

Il primo meccanismo ipotizzato è quello dell'*upregulation recettoriale*: i neuroni di una persona depressa sono ipersensibili ai neurotrasmettitori monoaminergici (carenti) nel vallo sinaptico; l'antidepressivo aumenta subito i livelli di neurotrasmettitore (serotonina/noradrenalina) e questi livelli aumentati abbassano l'attività recettoriale in tempi compatibili con l'effetto clinico del farmaco (3-4 settimane) (Massart et al., 2014).

Il secondo meccanismo ipotizzato è l'*ipotesi neurotrofica*: studi più approfonditi a riguardo suggeriscono che il tempo richiesto per osservare gli effetti di un farmaco antidepressivo è legato al tempo necessario per la neurogenesi. Infatti, gli aumentati livelli di serotonina/noradrenalina hanno un effetto a valle sui sistemi di regolazione dell'espressione genica (e.g. la sintesi del fattore neurotrofico cerebrale, BDNF) con

conseguente neurogenesi e aumento della neuroplasticità che coinvolge anche l'ippocampo (Duman & Monteggia, 2006).

Si tratta, comunque, di ipotesi che non si escludono a vicenda e che non hanno la pretesa di spiegare completamente i meccanismi sottostanti la depressione, in quanto ci possono essere ancora altri meccanismi che attendono di essere scoperti.

Fattori ormonali

Un' ulteriore linea di ricerca si è, invece, incentrata sulle possibili cause, o correlati, *ormonali* nel DDM. Nello specifico, si è studiato molto l'asse *ipotalamo-ipofisi-surrene* (HPA) e l'ormone cortisolo, prodotto dalle ghiandole surrenali, nella zona fascicolata, il quale è regolato da un complesso circuito a feedback in cui è coinvolto anche l'ippocampo. Quando ci troviamo dinanzi a situazioni stressanti, l'attività dell'asse HPA aumenta, in parte per mezzo della noradrenalina e della serotonina. Dunque, l'attività noradrenalinica aumentata provoca il rilascio da parte dell'ipotalamo dell'ormone di rilascio della corticotropina (CRH), che a sua volta provoca il rilascio dell'ormone adenocorticotropo (ACTH), che per mezzo del sangue arriva alle ghiandole surrenali, stimolando il rilascio di cortisolo. Quest'ultimo ha una funzione adattiva se presente nel breve periodo, poiché aiuta a fronteggiare sfide anche a rischio di sopravvivenza. Ma un periodo prolungato dell'attività del cortisolo risulta dannoso per tutto l'organismo e può favorire diverse malattie come ipertensione, malattie cardiache e obesità, condizioni che tendono ad essere più frequenti nei pazienti depressi (e.g., Steler & Miller, 2011; Thase, 2009). È riconosciuto, infatti, che il 60-80% dei pazienti ricoverati con depressione grave presentano livelli plasmatici di cortisolo elevati (Thase et al., 2002). Inoltre, anche sulla dimensione cognitiva la depressione può portare deficit di memoria e difficoltà nel

pensiero astratto e risoluzione dei problemi complessi. Questo perché prolungati livelli di cortisolo portano alla morte delle cellule dell'ippocampo, struttura del sistema limbico fortemente implicata nel funzionamento della memoria.

L'altro asse endocrino coinvolto nella depressione è *l'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide*. Le persone con bassi livelli di ormoni tiroidei (ipotiroidismo) sono più suscettibili a sviluppare quadri depressivi e una percentuale compresa tra il 20 e 30% di pazienti depressi, con livelli regolari di ormoni tiroidei, presenta comunque delle disregolazioni in quest'asse (Gutman & Nemeroff, 2003; Thase, 2009).

Infine, ricerche recenti hanno trovato compromissioni anche nel *sistema immunitario* (Dantzer et al., 2008).

La depressione è associata ad una maggiore attivazione del sistema di risposta infiammatoria e, quindi, ad un aumento di produzione delle citochine pro-infiammatorie come l'interferone e alcune interleuchine (Dowlati et al., 2010), che a loro volta possono contribuire allo sviluppo di sintomi depressivi.

Influenze neuroanatomiche

Passiamo ora ad analizzare le influenze *neurofisiologiche e neuroanatomiche* e quindi gli effetti di neuroplasticità della depressione.

Con il termine neuroplasticità si intendono quei cambiamenti strutturali e funzionali del cervello in risposta a vari stimoli, come lo stress e la depressione. Un numero notevole di studi, infatti, suggerisce come la depressione e la disfunzione della plasticità neurale agiscano e si influenzino a vicenda: quadri depressivi duraturi possono alterare i fisiologici meccanismi neuroplastici di risposta allo stress, portando ad una maggiore

suscettibilità alla malattia depressiva, in un circolo vizioso in grado di autosostenersi (Liu et al, 2014).

Abbiamo già visto quali possono essere nella depressione gli effetti della neuroplasticità sulla funzionalità e sulla struttura anatomica dell'ippocampo.

Alcune ricerche, negli ultimi anni, hanno inoltre osservato come anche un danno alla *corteccia prefrontale*, specialmente quella sinistra che è un'area di importanza centrale per le funzioni cognitive superiori e per la regolazione del comportamento, sia associato spesso allo sviluppo di depressione (Robinson & Downhill, 1995).

Studi seguenti hanno confermato questo dato osservando come, anche in pazienti che non riportavano lesioni ma erano comunque depressi, ci fosse una ridotta attività di tale regione cerebrale. Risultati ottenuti per mezzo della tecnica elettroencefalografica (EEG) hanno mostrato, infatti, un'asimmetria o disequilibrio dell'attività EEG nelle due regioni prefrontali del cervello: un'attività più bassa nell'emisfero sinistro e una maggiore in quello destro (Davidson et al., 2009; Stewart et al., 2010). Ulteriori studi con la PET (tomografia a emissione di positroni) hanno avuto gli stessi riscontri, con risultati anche predittivi nei tre anni successivi in pazienti che ancora non avevano sofferto di depressione (Nusslock et al., 2011)

Si pensa che la minore attività della corteccia prefrontale sinistra sia associata ad una riduzione dell'affettività e di comportamenti di ricerca degli stimoli gratificanti, mentre la maggiore attività della corteccia destra sembra essere associata ad un aumento dei sintomi ansiosi e ad una maggiore attenzione a stimoli minacciosi /avversivi (Pizzagalli et al., 2005).

Considerando la connettività anatomica e la specializzazione funzionale, la corteccia prefrontale è divisa in due sotto-regioni: la corteccia prefrontale ventromediale (vmPFC)

e quella dorsolaterale (dlPFC). La vmPFC è coinvolta nei meccanismi di regolazione dell'affetto, compresa la generazione di emozioni negative, mentre la dlPFC media le funzioni cognitive, come il processamento delle intenzioni, l'azione diretta all'obiettivo e il controllo attenzionale (Miller, 2001). Quest'ultima area ha importanza per il controllo cognitivo top-down sulle emozioni. Non sorprendono quindi i risultati di studi di imaging funzionale che hanno mostrato come, durante la progressione della depressione, vi sia un'iperattività nella vmPFC e un'ipoattività nella dlPFC. Al contrario, nella fase di recupero in risposta alla psicoterapia o ai farmaci, è stata rilevata ipoattività nella vmPFC e iperattività nella dlPFC (Mayberg et al., 1999).

Oltre all'ippocampo e alla corteccia prefrontale, anomalie in altre aree cerebrali sono state correlate ai disturbi depressivi (si veda figura 1).

Alcuni studi, ad esempio, suggeriscono come la *corteccia orbitofrontale*, presente nella regione prefrontale, sia coinvolta nella risposta alla ricompensa e la sua dimensione risulti ridotta nei pazienti depressi (Koolschijn et al., 2009).

Anche la *corteccia cingolata anteriore* ha una bassa attivazione in questi pazienti. Quest'area è coinvolta nei processi di attenzione selettiva, nel processo di selezione delle informazioni più importanti e nell'autoregolazione delle emozioni e adattabilità (Koolschijn et al., 2009).

Lo *striato ventrale* partecipa invece ai meccanismi di ricompensa naturale, e la sua disregolazione contribuisce ai sintomi dell'anedonia nella depressione (Pittenger & Duman, 2008).

L'*amigdala*, infine, è un complesso di nuclei nervosi coinvolti in situazioni di minaccia e nel controllo dell'attenzione. Inoltre, ha un ruolo fondamentale nella modulazione delle emozioni e nella codifica della memoria (soprattutto emotiva), in particolare è noto il suo

coinvolgimento nel condizionamento della paura. Molti studi hanno verificato i cambiamenti morfologici e funzionali dell'amigdala associati alla depressione. È stata, ad esempio, dimostrata un'attivazione aumentata di questa, sia in pazienti depressi sia in quelli con disturbi d'ansia, il che potrebbe spiegare il bias attentivo verso le emozioni con connotazione negativa (Koraly et al., 2013). Ulteriori studi hanno riportato un aumento della connettività sinaptica dell'amigdala causato da stress e depressione (Kuhn et al., 2014). Inoltre, il volume dell'amigdala covaria con la gravità della depressione (Li et al., 2016). È interessante notare, infine, come un recente studio abbia mostrato come i parenti di primo grado dei pazienti depressi presentino un'aumentata dimensione dell'amigdala bilateralmente (Romanczuk-Seiferth et al., 2014). Ovviamente non si parla solo dell'amigdala in sé ma anche di tutte le modifiche che avvengono sulla connettività funzionale all'interno del circuito limbico.

Meccanismi epigenetici

Dopo aver visto alcune delle aree implicate nella depressione, un breve cenno merita di essere rivolto anche ai meccanismi epigenetici correlati al DDM. Quello dell'*epigenetica* è un concetto legato a quello della neuroplasticità, in quanto spesso le modifiche epigenetiche precedono e causano le modifiche neuroplastiche. L'epigenetica è una branca di studio della genetica che si occupa di approfondire tutti quei meccanismi molecolari attraverso i quali l'ambiente può regolare l'espressione genica.

Il *rimodellamento della cromatina* è uno di questi meccanismi e gioca un ruolo in molteplici processi fisiologici e patologici nel cervello, compresi i ritmi circadiani, l'apprendimento e la memoria, le dipendenze e la depressione (Kriaucionis & Heintz, 2009). L'acetilazione e la deacetilazione, che sono modifiche dell'istone covalente

(proteine basiche cariche positivamente che interagiscono con il DNA), influenzano la struttura della cromatina e quindi modulano l'espressione genica. L'acetiltransferasi, aggiungendo gruppi acetile all'istone, diminuisce le interazioni ioniche tra quest'ultimo ed il DNA e promuove l'assunzione da parte della cromatina, di una conformazione più "rilassata". L'espressione genica è quindi aumentata dalla maggiore accessibilità dei fattori di trascrizione ai promotori.

La *metilazione* invece, comporta l'aggiunta di un gruppo metilico ai residui di citosina dei dinucleotidi CpG e generalmente riduce l'espressione genica (Portela & Esteller, 2010). Nei pazienti con disturbi neuropsichiatrici e in modelli animali con depressione e ansia, si è vista un'anormale metilazione del DNA in specifici geni.

È chiaro ormai che anche la metilazione del DNA probabilmente modula la plasticità sinaptica e può essere coinvolta nella vulnerabilità allo stress e depressione (Day & Sweatt, 2010). I fattori ambientali producono cambiamenti nei livelli di metilazione del DNA di specifici promotori e i farmaci possono esercitare il loro effetto agendo su questi meccanismi epigenetici. Quindi, la metilazione del DNA può spiegare perché molti interventi farmacologici per la DDM sono efficaci solo in specifici sottogruppi di pazienti.

Le modificazioni epigenetiche che si verificano nelle prime fasi dello sviluppo possono influenzare la vulnerabilità individuale allo stress per tutta la vita. Questo concetto è stato ben descritto in un famoso esperimento condotto da Meaney e colleghi presso l'Università di Montreal nel 1985. Il gruppo di ricercatori ha notato come nel ratto, il differente stile di cura parentale possa condurre a veri e propri cambiamenti nell'espressione genica e quindi nel fenotipo comportamentale dell'animale. Nel ratto, una prole intensamente accudita nelle prime settimane di vita tenderà ad essere maggiormente accudente in età

adulta e questa tendenza non sembra essere ereditaria né appresa, come provato da studi di adozione crociata, ma il prodotto della cosiddetta *plasticità fenotipica*.

Le cure materne sono in grado di agire sulla regolazione dell'espressione genica cerebrale attraverso meccanismi epigenetici, modificando i livelli di metilazione del DNA e di deacetilazione degli istoni di geni specifici in diverse aree del cervello. Dunque, un genotipo comune, interagendo con l'ambiente, può manifestarsi in fenotipi diversi.

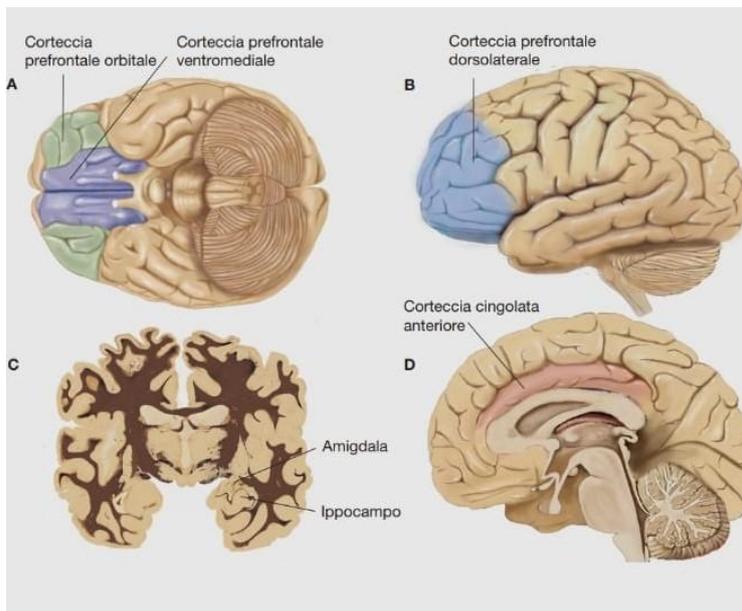


Fig. 1 Le principali regioni cerebrali implicate nei disturbi dell'umore
Da: "The representation and regulation of emotion in depression" (Davidson & Pizzagalli, 2002)

1.1.5 Fattori causali psicologici del DDM

Principali Teorie Psicodinamiche.

La storia degli approcci psicoanalitici/psicodinamici alla depressione ha inizio con il classico lavoro di Freud del 1915 *Lutto e melanconia*. Centrale nella sua visione sulle cause della depressione era il concetto di perdite precoci subite durante l'infanzia che portano ad una maggiore vulnerabilità in età adulta. Inoltre, spiegava come pazienti depressi abbiano una forte tendenza all'auto-svalutazione e a un sentimento di rabbia

rivolto verso l'interno, poiché il Sé si identifica con l'oggetto perduto (Freud, 1915). Egli notava come l'introiezione e l'identificazione con l'oggetto perduto potevano rappresentare l'unico modo per rinunciare a una figura significativa e superare la separazione da questa. Inoltre, i soggetti depressi sviluppavano un Super-Io severo (istanza psichica descritta da Freud che rappresenta i più alti ideali etici e le leggi morali internalizzate) in relazione al loro senso di colpa per aver provato rabbia nei confronti di persone amate.

Più tardi, *Melanie Klein* (1940) ha osservato come le difese maniacali quali onnipotenza, diniego, il disprezzo, e l'idealizzazione, emergono come risposta ai sentimenti dolorosi causati dallo "struggimento" per perduti oggetti d'amore (Klein, 1940). Da notare è la funzione difensiva della mania soprattutto nei pazienti disforici in cui un episodio maniacale scatena successivamente angoscia e depressione (Post et al., 1989).

Sandler e Joffe (1965) aggiungono successivamente che ciò che causa i sentimenti depressivi non è soltanto la perdita dell'oggetto in sé, ma anche quello stato di benessere che hanno provato stando vicino all'oggetto, che diventa per loro una sorta di "paradiso perduto" che viene ricercato continuamente e idealizzato anche se non è raggiungibile.

Per *Jacobson* (1964) invece i soggetti depressi sentono di essere essi stessi l'oggetto perduto ma privato di valore. Questo oggetto diventa un oggetto cattivo che si trasforma in un Super-io sadico e punitivo, di cui il paziente è vittima. Per fare un esempio potremmo avere una paziente con depressione che dichiara che da piccola aveva un padre che la picchiava ripetendole "sei una bambina cattiva". La paziente può aver introiettato l'odio e la figura del padre cattivo integrandola nella visione che lei ha di sé stessa, e a volte di conseguenza tende ad autopunirsi per attaccare questo oggetto interno.

Negli anni '50 *Bibring* (1953) propose una teoria alternativa, affermando che la depressione nasce non dalla aggressività rivolta verso l'interno come enfatizzavano Freud e Klein, ma emerge dalla tensione tra ideali e realtà. I soggetti depressi hanno delle aspirazioni narcisistiche che però non riescono mai ad essere raggiunti perché idealizzati e tendenti alla perfezione e ciò porta l'individuo a sentirsi depresso e impotente.

Jhon Bowlby (1969) ci parla invece della teoria dell'attaccamento, e ci spiega come un attaccamento instabile o interrotto a causa della perdita di un genitore porti il bambino a considerarsi non degno d'amore e a vedere non affidabili i propri caregiver. Da adulti questo si tradurrà in un'eccessiva vulnerabilità alla perdita e all'abbandono che riattiva la sensazione di essere persone non degne d'amore.

Per quanto riguarda il suicidio, secondo Freud, il tema ricorrente che vivono i pazienti con questa tendenza è il dramma del tormentatore sadico (carnefice segreto) e della vittima tormentata: il paziente può rivestire i ruoli di entrambi i personaggi e arrivare alla stessa conclusione. Altre volte il suicidio può derivare da un desiderio di riunificazione con l'oggetto interno perduto (ad esempio la figura materna) o con la persona amata perduta (in seguito alla sua morte ad esempio). In questi soggetti l'elaborazione del lutto è patologica. Le ricerche mostrano come la maggior parte dei suicidi avvenga il giorno dell'anniversario di morte dei genitori. Alcuni fattori che possono fungere da campanello d'allarme per un possibile rischio suicidario sono: attacchi di panico, ansia psichica, grave perdita di piacere e interesse, passaggi da ansia a depressione o rabbia, abuso di alcol, insonnia grave, ecc. Importante è anche la presenza di disperazione: più della depressione, la disperazione è predittiva dell'ideazione suicidaria. (Beck et al., 1975).

Queste teorie, che sono state i capisaldi storici per la comprensione della depressione da un punto di vista psicodinamico, hanno gettato le basi per la comprensione moderna di questo disturbo.

Oggi molta più importanza si dà all'interazione geni-ambiente e ai fattori di vita stressanti e ai traumi avvenuti in età infantile, che sono visti in relazione con la patologia adulta. Ma la prospettiva psicodinamica enfatizza anche il *significato* specifico di questi fattori per ogni soggetto.

Come afferma Hammen (1995), esiste un notevole consenso sul fatto che, “l'elemento cruciale nella depressione non è l'evento negativo o stressante in sé, ma piuttosto l'interpretazione dell'individuo del significato dell'evento e dei suoi effetti all'interno del contesto in cui si verifica”. Secondo i suoi studi, l'area della *definizione del Sé* è il punto da cui dipende lo scaturirsi di episodi depressivi. Ad esempio, in un individuo il cui senso del Sé è determinato largamente dai legami sociali, potrà manifestarsi un DDM dopo una perdita significativa di una relazione interpersonale; così come un individuo la cui autostima dipende dal raggiungimento di successi avrà maggiori probabilità di cadere in un episodio depressivo in risposta alla percezione di un fallimento nella scuola o nel lavoro. L'aver una personalità molto perfezionista, inoltre, porta a comportarsi in modo tale da andare inconsciamente incontro a ripetute delusioni, peggiorando il quadro clinico generale.

Il clinico a orientamento psicodinamico vuole quindi esplorare il significato di ogni fattore stressante per determinare gli effetti specifici che tale fattore ha avuto sul paziente. Inoltre, quasi tutte le prospettive psicodinamiche enfatizzano nei pazienti la presenza di una vulnerabilità narcisistica di base o una fragilità (Busch et al., 2005).

La vulnerabilità narcisistica è stata definita come una condizione nella quale sorgono

spesso emozioni di vergogna, senso di umiliazione e ipervigilanza rispetto al giudizio altrui. In questa condizione psicologica si ricorre all'evitamento di situazioni che potrebbero portare a fallimento o rifiuti, così da proteggere la propria grandiosità (Loeffler et al., 2020).

In molte teorie sono implicate anche rabbia e aggressività, in particolare in relazione al senso di colpa e all'autodenigrazione che inducono.

In un modello psicomodinamico attuale della depressione, le esperienze traumatiche precoci portano il bambino a sviluppare rappresentazioni del Sé e dell'oggetto con delle problematiche. In caso di un abuso fisico, ad esempio, il bambino interiorizza un Sé cattivo che merita l'abuso e che si sente ipervigilante rispetto alla vittimizzazione (Vaillant, 1992).

L'esame dei meccanismi di difesa infine è un'altra importante componente della teoria psicomodinamica. Essi vengono precocemente instaurati per gestire gli stati affettivi dolorosi. Se alcuni di questi meccanismi possono peggiorare lo sviluppo della depressione, altri possono avere invece un effetto protettivo nei confronti della malattia (Kwon, 1999). Importante è guardare sempre alla specifica situazione del paziente, poiché all'interno di una stessa categoria diagnostica possiamo trovare tipologie diverse di soggetti.

Principali Teorie comportamentiste.

Diversi autori della tradizione comportamentista negli anni '70 e '80 hanno proposto la teoria secondo la quale le persone diventano depresse sia quando le loro risposte non producono più un rinforzo positivo sia quando aumenta il numero di esperienze negative (Lewinsohn & Gotlib, 1995). Ciò non dimostra che la depressione sia causata da questi

fattori ma, al contrario, si ipotizza che i sintomi della depressione, come pessimismo e ridotti livelli di energia, portino la persona depressa a ricevere minori rinforzi, e che questi andrebbero a mantenere lo stato depressivo.

Una delle più importanti teorie comportamentiste è stata la *teoria cognitiva* dello psichiatra *Aron Beck*, che dal 1967 si rivelò uno dei più influenti teorici della depressione. Egli sviluppò un proprio modello cognitivo della depressione in cui, a differenza dei precedenti modelli che ponevano i sintomi della depressione come sintomi dell'affettività e dell'umore, si ipotizzava che i sintomi cognitivi precedessero e causassero gli altri e non il contrario. La teoria di Beck si pone, quindi, come teoria diatesi-stress nella quale le cognizioni negative fanno da cardine (Beck, 1967; 2005; Clark & Beck, 2010).

Beck fa notare come le cognizioni siano unicamente soggettive, e legate quindi non tanto all'evento in sé, ma ai processi di analisi di realtà di ogni individuo.

Di solito, questo processo di analisi parte dalla ricezione di un segnale o un evento (detto anche *trigger*) a cui l'essere umano cerca di attribuire un significato fra i diversi possibili.

Nel caso dei soggetti affetti da disturbi dell'umore ci sono quindi delle *convinzioni disfunzionali*, chiamate *schemi depressogeni*, che sono rigide, estreme e controproducenti. Questi schemi si sviluppano durante l'infanzia e l'adolescenza a seguito di esperienze negative con i genitori e le persone vicine e sono considerati fattori sottostanti di diatesi, o vulnerabilità, per lo sviluppo della depressione (Beck, 1967; Morley & Moran, 2011). Nel momento in cui queste convinzioni disfunzionali vengono attivate da stressor o da umore depresso, attivano un circuito di pensiero, favorendo pattern di pensieri automatici negativi, spesso inconsci, che coinvolgono previsioni negative e pessimiste centrate su tre temi che Beck definisce la triade cognitiva negativa (Clark, Beck & Alford, 1999):

- 1) Previsioni sul sé (“io sono privo di valore”);
- 2) Previsioni sul mondo (“nessuno mi ama”);
- 3) Previsioni sul futuro (“non c’è speranza perché le cose non cambieranno mai”).

Questa triade cognitiva tende a mantenersi per Beck grazie ad una molteplicità di errori e bias cognitivi che coinvolgono una modalità di elaborazione dell’informazione rilevante per il sé errata.

Vediamo alcuni di questi bias:

- *Il ragionamento dicotomico* “o tutto o niente”, che porta ad una tendenza a pensare per estremi: “Se non posso raggiungere il massimo non vale la pena farlo”.
- *L’astrazione selettiva*, che implica la tendenza a focalizzarsi su un dettaglio della situazione, ignorando gli altri elementi. Questo potrebbe portare la persona a pensare, ad esempio, di non aver avuto una bella giornata solo perché è accaduta un'unica cosa negativa sulla quale si è soffermata selettivamente.
- *L’inferenza arbitraria*, che porta a saltare a delle conclusioni sulla base di prove minime o nulle.

Una persona depressa, ad esempio, potrebbe essere portata a pensare che la terapia non funzionerà solo perché non ha visto risultati subito dopo i primi compiti assegnati dal terapeuta.

Dunque, così come le convinzioni disfunzionali sottostanti (“se nessuno mi ama è perché sono privo di valore”) generano la triade cognitiva negativa quando vengono attivate, così anche i pensieri negativi prodotti dalla triade cognitiva rinforzano le convinzioni sottostanti, che provocheranno altri sintomi depressivi come tristezza, scoraggiamento e mancanza di motivazione.

Alcune ricerche hanno mostrato prove a favore dell'esistenza di questi bias cognitivi, così come il fatto che le persone depresse tendano a ricordare di più e in maniera errata informazioni e ricordi autobiografici negativi, al contrario delle persone non affette da depressione (Gotlib & Joormann, 2010).

Tuttavia, per apportare una maggiore validità è necessario continuare le ricerche per comprendere completamente gli effetti casuali presenti nella teoria cognitiva di Beck sulla depressione.

In seguito alla teoria cognitiva di Beck, l'attenzione della psicologia cognitiva fu catturata dalla *“Teoria dell'impotenza appresa e della disperazione”*.

Questa teoria derivò dalle osservazioni sugli animali in laboratorio e nacque come modello per la prima volta sulle ipotesi di Martin Seligman (1972).

Alla fine degli anni '60, Seligman e collaboratori notarono come dei cani precedentemente esposti a brevi scosse elettriche sulle quali non potevano far nulla se non subirle, mostrarono un comportamento passivo e impotente, anche quando venivano messi in situazioni in cui potevano agire per evitare le stesse. Al contrario, animali che ricevevano scosse sulle quali potevano avere un controllo, non avevano problemi a evitare altre situazioni sfavorevoli. Dunque, questa teoria, che fu estesa poi sull'uomo, afferma che quando animali o persone sviluppano la convinzione di non poter avere il controllo su un evento negativo, possono sviluppare un senso di impotenza, che li rende non motivati ad agire anche in situazioni future, portandoli quindi a mostrare passività e sintomi depressivi (Seligman, 1972;1975).

Alcune ricerche successive del team di Seligman hanno dimostrato poi che gli animali usati in esperimenti di condizionamento di questo tipo, oltre ad aver sviluppato

impotenza, avevano anche altri sintomi caratteristici della depressione, come una perdita di appetito e di peso e dei cambiamenti nei livelli dei neurotrasmettitori monoaminici.

Alla luce di studi successivi sull'impotenza umana, si assistette ad una riformulazione della teoria dell'impotenza appresa. In particolare, Abramson e colleghi proposero che quando gli esseri umani sono esposti a eventi negativi incontrollabili, tendono, diversamente dagli animali, a chiedersi il perché di tali eventi, e il tipo di attribuzione che danno a questi risulta fondamentale nel favorire o meno lo sviluppo della depressione (Abramson et al., 1978). Per ricollegarci dunque alla teoria cognitiva esposta in precedenza, le attribuzioni causali vengono elaborate sulla base di tre variabili principali: (1) interno/esterno, (2) globale/specifico, (3) stabile/instabile. Un'attribuzione tipica di un soggetto depresso è interna, globale e stabile. Egli può aver sviluppato questo tipo di stile cognitivo attraverso *l'apprendimento sociale*. Un bambino, ad esempio, può imparare sin da subito questo, osservando il tipo di inferenze che vede fare dai genitori sugli eventi.

Un altro elemento importante nelle teorie comportamentiste è quello della *disperazione* (Abramson et al, 1989).

L'aspettativa della disperazione è definita come la percezione di non avere controllo su quello che sta per succedere e dall'assoluta certezza che un evento negativo stia per verificarsi o che qualcosa di positivo che si desidera non si realizzerà.

Una delle teorie comportamentiste più recenti, invece, è quella della *ruminazione depressiva* proposta da Nolen-Hoeksema (2000; 2012). Quando le persone provano tristezza o stress, tendono a focalizzarsi intenzionalmente su come si sentono o sui motivi per cui si sentono in quel modo, processo definito ruminazione, che implica, dunque, un insieme di comportamenti e pensieri ripetitivi che portano l'attenzione della persona

costantemente sui propri sintomi e sulle loro implicazioni. Questo le porta poi a ricordare in maggior misura i ricordi autobiografici negativi, creando così un circolo vizioso per la depressione (Lyubomirsky et al., 1998; Nolen-Hoeksema et al., 2008).

La divisione di queste teorie ha un fine puramente descrittivo, ma non vanno pensate in modo isolato, in quanto in realtà si integrano a vicenda e hanno il compito di agevolare la comprensione del disturbo depressivo stesso, in modo che si possa osservarlo da diversi punti di vista.

1.1.6 Effetti interpersonali

Una serie di studi ha preso, infine, in considerazione anche l'aspetto degli effetti interpersonali sui disturbi dell'umore. È intuibile come i problemi interpersonali e le carenze nelle abilità sociali che la depressione porta ad avere con amici, familiari ed estranei, possano avere un ruolo causale in alcuni casi di depressione. Questo porta dunque i soggetti depressi ad una mancanza di sostegno sociale, a favorire sentimenti negativi e di ostilità da parte degli altri e ad un isolamento, che va ad alimentare il loro stato depressivo. Alcuni studi hanno dimostrato come, l'aver almeno una relazione stabile diminuisce le probabilità di sviluppare depressione a seguito di una serie di eventi stressanti, rispetto a chi si trova in solitudine (Ibarra-Rovillard, 2011).

In quanto alle *relazioni interpersonali* è stata trovata un'alta correlazione tra insoddisfazione matrimoniale e depressione in entrambi i sessi (Beach & Jones, 2002).

Un paziente in cui la depressione è in remissione ha una maggiore probabilità di cadere in ricorrenze se ha un matrimonio non soddisfacente, soprattutto se il coniuge ha un atteggiamento ostile e critico (Butzlaff, 1998; Hooley, 2007). Hooley e colleghi nel 2009 hanno arruolato individui sani (che non avevano mai avuto diagnosi di depressione) e

donne normotimiche ma con episodi di depressione alle spalle e di critiche da parte della propria madre. Hanno quindi esposto i partecipanti di entrambi i gruppi a commenti negativi da parte della propria madre, e hanno osservato l'attività cerebrale mediante Risonanza Magnetica Funzionale (fMRI). Durante l'ascolto di critiche, il gruppo di soggetti con una storia di depressione, ha mostrato una attivazione meno marcata della corteccia prefrontale dorsolaterale e della corteccia cingolata anteriore rispetto al gruppo di controllo, mentre l'amigdala risultava maggiormente attivata nei soggetti sperimentali rispetto ai controlli. Questo suggerisce che le critiche possono essere associate alle ricadute della depressione a causa della loro capacità di attivare alcuni circuiti neuronali implicati in questo disturbo. Sebbene guariti dalla depressione, i soggetti che l'hanno sperimentata conservano una diversa dinamica di attivazione cerebrale in risposta a stimoli negativi. Questa diversa modalità di risposta potrebbe essere un fattore di rischio per lo sviluppo di nuovi episodi depressivi.

1.2 Disturbo Bipolare e disturbi correlati

Come già accennato, i disturbi bipolari si distinguono da quelli unipolari per la presenza di episodi maniacali o ipomaniacali che possono precedere o seguire fasi depressive. Nel corso dell'episodio maniacale si assiste ad una importante elazione timica, talvolta associata ad euforia ed espansività eccessiva, altre volte accompagnata da intensa irritabilità ed accessi di rabbia. L'episodio ipomaniacale ha caratteristiche simili, ma in genere intensità e durata dei sintomi risultano essere minori.

Il primo a parlare di questo disturbo fu Kraepelin che nel 1899 introdusse il termine *psicosi maniaco-depressiva* per descrivere questo quadro specifico, caratterizzato da cicli ripetuti di mania e melanconia.

Un disturbo simile a quello bipolare è il disturbo ciclotimico. In questo caso vi sono, per l'appunto, sintomi maniacali che si manifestano ciclicamente, ma non vi sono comportamenti estremi e caratteristiche psicotiche come nel disturbo bipolare.

Per una diagnosi di ciclotimia devono passare almeno due anni durante i quali si verificano diversi sintomi maniacali che però non soddisfano i criteri per un *episodio* ipomaniacale e numerosi periodi con sintomi depressivi che non soddisfano i criteri per un episodio depressivo maggiore e questi devono provocare un disagio e difficoltà nel funzionamento, ma non gravi come nel disturbo bipolare (da DSM-5). Sicuramente chi soffre di disturbo ciclotimico ha un rischio maggiore di sviluppare un disturbo bipolare I o II conclamato (Goodwin & Jaminson, 2007).

Anche se si è ipotizzata l'esistenza di casi di mania unipolare, caratterizzati da sole fasi maniacali (cioè la "mania pura", Kessler et al., 1997; Solomon et al., 2003), le ricerche portano a pensare che prima o poi si verificheranno anche i sintomi depressivi, o in

alternativa che questi non vengano correttamente diagnosticati poiché di entità lieve. (Goodwin & Jaminson, 2007).

Vediamo adesso i criteri diagnostici per il DSM 5 del Disturbo bipolare I.

Per la diagnosi di disturbo bipolare I, è necessario soddisfare i seguenti criteri per un episodio maniacale. L'episodio maniacale può essere preceduto e può essere seguito da episodi ipomaniacali o depressivi maggiori.

Episodio maniacale

A. Un periodo definito di umore anormalmente e persistentemente elevato, espanso o irritabile e di aumento anomalo e persistente dell'attività finalizzata o dell'energia, della durata di almeno 1 settimana e presente per la maggior parte del giorno, quasi tutti i giorni (o di qualsiasi durata, se è necessaria l'ospedalizzazione).

B. Durante il periodo di alterazione dell'umore e di aumento di energia o attività, tre (o più) dei seguenti sintomi (quattro, se l'umore è solo irritabile) sono presenti a un livello significativo e rappresentano un cambiamento evidente rispetto al comportamento abituale:

1. Autostima ipertrofica o grandiosità.
2. Diminuito bisogno di sonno (per es., sentirsi riposati/e dopo solo 3 ore di sonno).
3. Maggiore loquacità del solito o spinta continua a parlare.
4. Fuga delle idee o esperienza soggettiva che i pensieri si succedano rapidamente.
5. Distraibilità (cioè attenzione troppo facilmente deviata da stimoli esterni non importanti o non pertinenti), riferita o osservata.
6. Aumento dell'attività finalizzata (sociale, lavorativa, scolastica o sessuale) o agitazione psicomotoria (cioè attività immotivata non finalizzata).

D. L'episodio non è attribuibile agli effetti fisiologici di una sostanza (per es., una sostanza di abuso, un farmaco, un altro trattamento) o a un'altra condizione medica. Nota: Un episodio maniacale completo che emerge durante un trattamento antidepressivo (cioè farmaci, terapia elettroconvulsiva), ma che persiste a un livello sindromico completo che va oltre l'effetto fisiologico del trattamento, costituisce un'evidenza sufficiente per un episodio maniacale e, quindi, per una diagnosi di disturbo bipolare I.

Nota: I Criteri A-D costituiscono un episodio maniacale. Per una diagnosi di disturbo bipolare I è richiesto almeno un episodio maniacale nell'arco di vita.

Episodio ipomaniacale

A. Un periodo definito di umore anormalmente e persistentemente elevato, espanso o irritabile e di aumento anomalo e persistente dell'attività finalizzata o dell'energia, della durata di almeno 4 giorni consecutivi e presente per la maggior parte del giorno, quasi tutti i giorni.

B. Durante il periodo di alterazione dell'umore e di aumento di energia o attività, tre (o più) dei seguenti sintomi (quattro, se l'umore è solo irritabile) sono stati presenti, rappresentano un cambiamento evidente rispetto al comportamento abituale e si manifestano a un livello significativo:

1. Autostima ipertrofica o grandiosità.
2. Diminuito bisogno di sonno (per es., sentirsi riposati/e dopo solo 3 ore di sonno).
3. Maggiore loquacità del solito o spinta continua a parlare.
4. Fuga delle idee o esperienza soggettiva che i pensieri si succedano rapidamente.
5. Distraibilità (cioè attenzione troppo facilmente deviata da stimoli esterni non importanti o non pertinenti), come riferita o osservata.

6. Aumento dell'attività finalizzata (sociale, lavorativa, scolastica o sessuale) o agitazione psicomotoria.

7. Eccessivo coinvolgimento in attività che hanno un alto potenziale di conseguenze dannose (per es., acquisti incontrollati, comportamenti sessuali sconvenienti o investimenti finanziari avventati). **C.** L'episodio è associato a un evidente cambiamento nel funzionamento, che non è caratteristico dell'individuo quando è asintomatico.

D. L'alterazione dell'umore e il cambiamento nel funzionamento sono osservabili dagli altri.

E. L'episodio non è sufficientemente grave da causare una marcata compromissione del funzionamento sociale o lavorativo o da richiedere l'ospedalizzazione. Se sono presenti manifestazioni psicotiche, l'episodio è, per definizione, maniacale.

F. L'episodio non è attribuibile agli effetti fisiologici di una sostanza (per es., sostanza di abuso, un farmaco, un altro trattamento).

Nota: Un episodio ipomaniacale completo che emerge durante un trattamento antidepressivo (per es., farmaci, terapia elettroconvulsiva), ma che persiste a un livello sindromico completo oltre l'effetto fisiologico del trattamento, costituisce un'evidenza sufficiente per una diagnosi di episodio ipomaniacale. Tuttavia, è indicata cautela in modo che uno o due sintomi (in particolare un aumento di irritabilità, nervosismo o agitazione a seguito di uso di antidepressivi) non vengano considerati come sufficienti per una diagnosi di episodio ipomaniacale, né necessariamente indicativi di una diatesi bipolare.

Nota: I Criteri A-F costituiscono un episodio ipomaniacale. Episodi ipomaniacali sono comuni nel disturbo bipolare I ma non sono richiesti per la sua diagnosi.

Episodio depressivo maggiore

A. Cinque (o più) dei seguenti sintomi sono stati contemporaneamente presenti durante un periodo di 2 settimane e rappresentano un cambiamento rispetto al precedente livello di funzionamento; almeno uno dei sintomi è 1) umore depresso o 2) perdita di interesse o piacere.

Nota: Non comprendere sintomi chiaramente attribuibili a un'altra condizione medica.

1. Umore depresso per la maggior parte del giorno, quasi tutti i giorni, come riportato dall'individuo (per es., si sente triste, vuoto/a, disperato/a) o come osservato da altri (per es., appare lamentoso/a). (Nota: Nei bambini e negli adolescenti, l'umore può essere irritabile.)

2. Marcata diminuzione di interesse o piacere per tutte, o quasi tutte, le attività per la maggior parte del giorno, quasi tutti i giorni (come indicato dal resoconto soggettivo o dall'osservazione).

3. Significativa perdita di peso, non dovuta a dieta, o aumento di peso (per es., un cambiamento superiore al 5% del peso corporeo in un mese) oppure diminuzione o aumento dell'appetito quasi tutti i giorni. (Nota: Nei bambini, considerare l'incapacità di raggiungere i normali livelli ponderali.)

4. Insonnia o ipersonnia quasi tutti i giorni.

5. Agitazione o rallentamento psicomotori quasi tutti i giorni (osservabile dagli altri; non semplicemente sentimenti soggettivi di essere irrequieto/a o rallentato/a).

6. Faticabilità o mancanza di energia quasi tutti i giorni.

7. Sentimenti di autosvalutazione o di colpa eccessivi o inappropriati (che possono essere deliranti), quasi tutti i giorni (non semplicemente autoaccusa o sentimenti di colpa per il fatto di essere ammalato/a).

8. Ridotta capacità di pensare o di concentrarsi, o indecisione, quasi tutti i giorni (come impressione soggettiva o osservata da altri).

9. Pensieri ricorrenti di morte (non solo paura di morire), ricorrente ideazione suicidaria senza un piano specifico o un tentativo di suicidio o un piano specifico per commettere suicidio.

B. I sintomi causano disagio clinicamente significativo o compromissione del funzionamento in ambito sociale, lavorativo o in altre aree importanti.

C. L'episodio non è attribuibile agli effetti fisiologici di una sostanza o a un'altra condizione medica.

Nota: I Criteri A-C costituiscono un episodio depressivo maggiore. Gli episodi depressivi maggiori sono comuni nel disturbo bipolare I ma non sono richiesti per la diagnosi di disturbo bipolare I. Nota: Risposte a una perdita significativa (per es., lutto, tracollo finanziario, perdite derivanti da un disastro naturale, una grave patologia medica o disabilità) possono comprendere sentimenti di intensa tristezza, ruminazione sulla perdita, insonnia, scarso appetito e perdita di peso, annotati nel Criterio A, che possono assomigliare a un episodio depressivo. Nonostante tali sintomi possano essere comprensibili oppure considerati appropriati alla perdita, la presenza di un episodio depressivo maggiore in aggiunta alla normale risposta a una perdita significativa dovrebbe essere considerata attentamente. Questa decisione richiede inevitabilmente una valutazione clinica basata sulla storia dell'individuo e sulle norme culturali per l'espressione del disagio nel contesto della perdita.

Ritroviamo, infine, gli stessi *specificatori* per il DDM, con piccole variazioni o aggiunte.

Il DSM-5 distingue anche un'altra forma del disturbo bipolare, il **Disturbo Bipolare II**, nel quale agli episodi depressivi possono associarsi episodi di mania meno marcati rispetto al Disturbo Bipolare di tipo I e, per questo, definiti ipomaniacali (figura 2). È un disturbo abbastanza diffuso, si stima che circa il 2-3% della popolazione americana soffrirà di uno dei due disturbi (bipolare I o II) nel corso della propria vita (Kessler et al., 2007). Il disturbo bipolare II evolve in tipo I in una percentuale di casi che va dal 5 al 15 %, il che è a sostegno del fatto che si tratta di due forme distinte (Goodwin & Jamison, 2007).

L'insorgenza dei disturbi bipolari si verifica similmente negli uomini e nelle donne e solitamente insorgono durante l'adolescenza e nella prima giovinezza (Goodwin & Jamison, 2007). Il disturbo bipolare II rispetto a quello di tipo I ha un'età di insorgenza media maggiore di circa 5 anni (Baldessarini et al., 2010). In due terzi dei casi l'episodio maniacale precede o segue immediatamente l'episodio depressivo; in altri casi gli episodi maniacali e depressivi sono intervallati da momenti di funzionalità normale.

Molti pazienti con disturbo bipolare hanno periodi di remissione ma nella maggior parte dei casi l'intervallo di vita libero dai sintomi rappresenta meno del 50% del totale. (Kuplka et al., 2007). Inoltre, circa il 20-30% dei pazienti manifesta, anche nelle fasi di remissione, difficoltà importanti su vari livelli, come quello lavorativo e interpersonale. Come nel caso del DDM, anche qui la ricorrenza può essere stagionale: in questo caso si parla di disturbo bipolare con andamento stagionale. La durata degli episodi maniacali o ipomaniacali è di circa un terzo in meno di quelli depressivi (Goodwin & Jamison, 2007). Anche se per molti versi i sintomi depressivi nel disturbo bipolare e in quello unipolare maggiore si sovrappongono, sono anche evidenti delle differenze. In primis, le persone con disturbo bipolare tendono a presentare un umore più labile con caratteristiche

psicotiche, un maggiore rallentamento psicomotorio e un maggiore abuso di sostanze (Goodwin & Jamison, 2007). Invece, chi è affetto da depressione unipolare mostra in media più ansia, insonnia, malessere fisico e perdita di peso (Clum et al., 2014).

Nonostante i sintomi depressivi si somiglino molto nelle forme unipolari e bipolari, alcuni studi mostrano chiaramente come nella forma bipolare questi tendano ad essere più gravi, causando una maggiore compromissione funzionale (Kessler et al., 2007).

Diventa, dunque, importante la fase di diagnosi differenziale, soprattutto per la scelta del trattamento, in quanto, ad esempio, alcuni farmaci antidepressivi utilizzati per una presunta depressione unipolare potrebbero scatenare e peggiorare episodi maniacali qualora il paziente fosse invece affetto da Disturbo Bipolare in fase depressiva peggiorando così il decorso della malattia (Ghaemi et al., 2003).

Una percentuale di persone compresa tra il 5 e 10% presenta almeno 4 o più episodi (sia maniacali sia depressivi) ogni anno, andamento definito a *cicli rapidi*. Questi soggetti sono più tipicamente donne, che hanno avuto un'insorgenza precoce del disturbo e compiono un maggior numero di tentativi di suicidio. (Coryell et al., 2003). Fortunatamente il ciclo rapido è un fenomeno che tende a scomparire entro due anni (Coryell et al., 2003).

Per quanto riguarda le possibilità di pieno recupero, queste non sono elevate, neanche quando si seguono trattamenti farmacologici finalizzati a stabilizzare l'umore (Angst & Sellaro, 2000). Uno studio prospettico durato 20 anni ha seguito 200 pazienti per un periodo medio di 17 anni rilevando come il 24% del campione mostrasse una ricorrenza nei sei mesi successivi alla remissione, il 77% manifestasse almeno un nuovo episodio nei quattro anni seguenti alla remissione, e l'82% una recidiva nei sette anni successivi (Coryell et al., 1995). Un altro studio prospettico su 146 pazienti bipolari in un periodo

di osservazione di 13 anni ha rilevato come questi passassero circa il 47% della settimana con i sintomi della malattia. Durante i follow-up successivi, i sintomi depressivi erano tre volte più comuni dei sintomi maniacali o ipomaniacali (Judd et al., 2002; 2003).

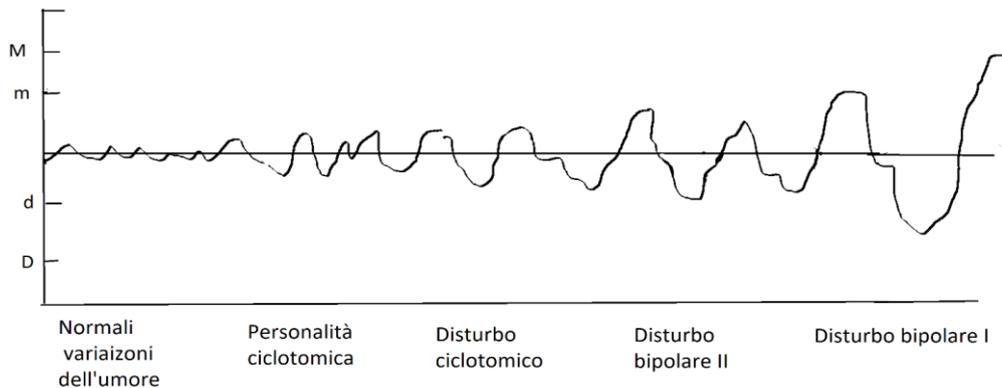


Fig. 2 Spettro dei disturbi maniaco-depressivi

Da: Maniac-depressive illness, Oxford University Press (Goodwin, Jamison, 2007).

1.2.1 Fattori causali dei disturbi bipolari.

Fattori genetici

Nel corso degli ultimi anni sono stati indagati diversi fattori causali per l'eziologia dei disturbi bipolari e ci si è concentrati soprattutto sui fattori biologici, tanto da attribuirgli un ruolo dominante, mentre meno attenzione è stata dedicata al ruolo dei fattori psicologici.

L'influenza genetica ha un peso maggiore nel disturbo bipolare rispetto a quello unipolare. Circa il 10% dei pazienti ha un parente di primo grado affetto da Disturbo Bipolare, rispetto all'1% della popolazione generale (Plomin et al., 2013, Willcutt & McQueen, 2010). Negli anni Cinquanta, diversi studi sui gemelli hanno mostrato un'alta concordanza di incidenza della malattia nei gemelli omozigoti (pari al 60%), mentre nei

gemelli eterozigoti è solo del 12% (Kelsoe, 1997). Questi studi suggeriscono, quindi, che i geni sono responsabili per almeno l'80% del rischio di sviluppare un Disturbo Bipolare I (Goodwin & Jamison, 2007). Si tratta, dunque, di percentuali molto alte tra i disturbi psichiatrici. Gli studi che hanno cercato di individuare il sito cromosomico o i geni responsabili suggeriscono che si tratti più di un'**eredità poligenica** (Wilcutt & McQueen, 2010). Alcuni di questi polimorfismi genetici, inoltre, sono stati rilevati anche in pazienti affetti da schizofrenia e depressione, il che potrebbe spiegare le caratteristiche psicotiche e i sintomi depressivi che si riscontrano spesso nel disturbo bipolare (Corvin, Sullivan, 2016).

Fattori neurochimici

Le stesse ipotesi sul ruolo delle monoamine formulate nell'ambito della depressione unipolare sono state indagate anche in quella bipolare. Secondo tali ipotesi, dunque, gli episodi depressivi sarebbero causati da una carenza di noradrenalina e serotonina, mentre gli stati maniacali da un loro eccesso. Quest'ultima associazione ha avuto una certa validazione nelle ricerche, mentre quella della carenza di noradrenalina negli episodi depressivi meno (Goodwin & Jamison, 2007; Manji & Lenox, 2000). Altre ricerche hanno mostrato come un eccesso di dopamina in diverse aree cerebrali abbia un importante effetto sui sintomi maniacali come iperattività, grandiosità ed euforia (Goodwin & Jamison, 2007). L'abuso di sostanze come cocaina e anfetamine stimola il rilascio di dopamina e hanno come conseguenza comportamenti e sintomi analoghi a quelli maniacali, il che dà un'ulteriore conferma del coinvolgimento di questo neurotrasmettitore. Il litio, infatti, trattamento d'elezione per il disturbo bipolare, tra i suoi

numerosi e non completamente noti effetti farmacologici, sembra agire anche riducendo i livelli di dopamina.

Fattori ormonali

Anche in questo caso le ricerche si sono concentrate sull'asse HSA poiché i livelli di cortisolo sono alti nelle fasi depressive del disturbo bipolare, ma non in quelle maniacali (Goodwin & Jamison, 2007). Inoltre, sono emerse delle anomalie nei test di soppressione del desametasone (un potente glucocorticoide che riduce la reazione infiammatoria dell'organismo) in modo simile ai pazienti con DDM (anche se più blande), anomalie persistenti anche quando vi è una completa remissione. (Langan & McDonald, 2009).

Per quanto riguarda l'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide si è visto come l'ipertiroidismo sia associato a sintomi ipomaniacali o maniacali. La somministrazione di ormoni tiroidei migliora spesso l'efficacia dei farmaci antidepressivi; d'altra parte, però, questi ormoni possono peggiorare i sintomi negli episodi depressivi in pazienti bipolari (Altshuler et al., 2001; Goodwin & Jamison, 2007).

Influenze neurofisiologiche e neuroanatomiche.

Attraverso studi di neuroimaging è stato possibile osservare pattern differenziali di attività cerebrale nel disturbo bipolare. In particolare, si è visto come, al contrario di ciò che si è osservato nell'ambito del DDM, la mania comporti un aumento di attività nella corteccia prefrontale sinistra (Goodwin & Jamison, 2007).

Tali anomalie sembrano essere collegate alle difficoltà neuropsicologiche mostrate dai pazienti bipolari nell'ambito delle capacità di risoluzione dei problemi e di pianificazione, dell'attenzione rivolta durante lo svolgimento di compiti cognitivi, e della memoria di

lavoro (Chen et al., 2011). Anche la corteccia cingolata anteriore presenta un deficit metabolico sia nella depressione unipolare -come già detto- che in quella bipolare (Lancan & McDonald, 2009).

Studi di fMRI su pazienti bipolari hanno mostrato un incremento dell'attivazione di regioni corticali o sottocorticali coinvolte nell'elaborazione delle emozioni, come il talamo e l'amigdala (Chen et al., 2011). In generale, dunque, nei pazienti bipolari si riscontra una disregolazione della regione fronto- limbica.

I fattori psicologici e sociali

Anche se nei disturbi bipolari prevalgono le influenze biologiche, non bisogna dimenticare il ruolo che hanno anche i fattori psicologici, come il ridotto supporto sociale o gli eventi di vita stressanti. Questi ultimi, infatti, sembrano avere un ruolo nella genesi degli episodi depressivi bipolari persino maggiore rispetto a quello che hanno nella genesi dei disturbi depressivi unipolari. Sia che si verifichino in età adulta (e.g., problemi economici o relazionali) o nell'infanzia (e.g., abusi fisici o sessuali), tali eventi stressanti aumentano non solo le possibilità di sviluppare un disturbo bipolare, ma anche la probabilità di una sua ricorrenza, attivando una vulnerabilità sottostante (Gilman et al. 2015).

Altrettanto valore hanno le variabili sociali. Uno studio, ad esempio, ha rilevato come i pazienti bipolari che avevano poco supporto sociale presentavano un maggior rischio di ricorrenze per gli episodi depressivi su un periodo di un anno, indipendentemente dall'effetto degli eventi di vita stressanti che a loro volta predicevano più ricorrenze (Cohen et al., 2004; si veda anche Alloy et al., 2006).

Inoltre, bisogna considerare l'influenza che le variabili psicologiche e gli stili cognitivi possono avere nel determinare una ricaduta. Il nevroticismo, ad esempio, è risultato associato ai sintomi di depressione e mania (Spinhoven et al., 2014). Stili cognitivi collegati ad alti livelli di assiduità nel raggiungimento degli obiettivi e di sensibilità alla ricompensa predicono un aumento dei sintomi maniacali (Lozano & Hohanson, 2001).

Andres, A. R., Halicioglu, F., & Yamamura, E. (2011). Socio-economic determinants of suicide in Japan. *The Journal of Socio-Economics*, 40(6), 723-731.

1.3 I Disturbi dell'umore nelle diverse culture.

È interessante notare la presenza di differenze cross-culturali nella sintomatologia depressiva (figura 3).

Nella cultura occidentale, ad esempio, i sintomi "psichici" della depressione (e.g., il senso di colpa, di inutilità, i pensieri suicidari) sono largamente diffusi, mentre non lo sono (con alcune eccezioni come il Giappone) in culture orientali, dove i tassi di depressione sono anche relativamente più bassi. In queste culture, invece, sembrano prevalere i sintomi fisici come problemi di sonno, perdita dell'appetito e di peso e perdita della libido (Tsai & Chentronva-Dutton, 2002). Ciò può dipendere da vari fattori come la ridotta espressione emotiva, il forte approccio tipicamente orientale dell'unità corpo-mente e dallo stigma che la malattia mentale presenta in queste culture (Tsai & Chentronva-Dutton, 2002). Inoltre, se le culture occidentali considerano l'uomo più come individualità indipendente, ne consegue che vi è una tendenza maggiore ad attribuire internamente la responsabilità di qualsiasi fallimento. Al contrario, nelle culture asiatiche vengono considerate maggiormente le attribuzioni interdipendenti tra individui ed eventi. In alcuni studi è stata vista infatti un'associazione tra fattori come la ruminazione e la

disperazione e lo stile attribuzionale pessimistico (Abela et al., 2011). Inoltre anche lo sviluppo economico e sociale di una nazione può influire sullo sviluppo della depressione. Quando alcune nazioni come la Cina hanno integrato parte dei valori occidentali a seguito della crescente industrializzazione e urbanizzazione, si è rilevato un significativo aumento del tasso di depressione rispetto ai decenni precedenti (Chou et al., 2000).

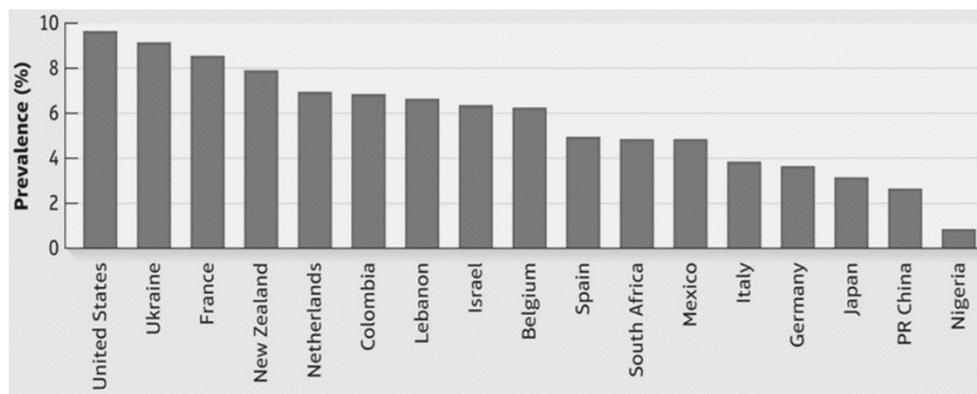


Fig. 3 Prevalenza annuale dei disturbi d'umore nel mondo
Da: WHO, World Mental Health Survey Consortium (2004).

1.4 I Trattamenti

Negli ultimi anni è aumentata la disponibilità dei trattamenti per i disturbi dell'umore, la consapevolezza dell'efficacia associata, e quindi il ricorso agli stessi. Nonostante questo, secondo uno studio di Wang (2005), solo il 40% delle persone affette da questi disturbi riceve una terapia adeguata, il restante 60% usufruisce di terapie non adeguate o non ricorre ad alcuna cura. Per fortuna, in molti casi gli episodi depressivi o maniacali tendono a sparire nel giro di un anno (anche se spesso solo per brevi periodi) (Wang, 2005).

Nonostante molti episodi depressivi si attenuino o tendano a scomparire col passare del tempo, si parla di remissione se la sintomatologia è scomparsa per almeno due mesi, è probabile una ricomparsa di nuovi episodi nei mesi successivi. Si parla del ritorno dei sintomi in due termini: ricaduta, quando c'è un ritorno dei sintomi depressivi in un

periodo immediatamente successivo alla remissione (e.g., dopo aver sospeso un farmaco precocemente), e ricorrenza, quando compare un nuovo episodio depressivo. La ricorrenza colpisce circa il 40.5% dei pazienti e la probabilità che questa si verifichi aumenta all'aumentare del numero di episodi depressivi precedenti e alla comorbilità con altri disturbi (Monroe & Harkness, 2011).

La farmacoterapia.

La prima classe di farmaci antidepressivi sviluppata negli anni '50 è quella degli IMAO (monoamino-ossidasi). L'azione di questi farmaci è quella di andare ad inibire l'enzima responsabile della degradazione di noradrenalina e serotonina, dopo che queste sono state rilasciate. Tuttavia, questi farmaci possono presentare effetti collaterali anche piuttosto importanti (e.g. insonnia, vertigini, disfunzioni sessuali, confusione, tachicardia), specie se associati al consumo di cibi ricchi dell'aminoacido tirosina (e.g., vino rosso, insaccati, birra, formaggi stagionati). Per questo motivo, si è data una preferenza ad altri trattamenti, anche se gli IMAO risultano efficaci soprattutto nei casi di depressione atipica (Davidson, 1986)

Dagli anni '60 fino agli anni '90 la scelta predominante, invece, era rivolta agli antidepressivi triciclici (TCA) come imipramina o clomipramina, così chiamati per l'omonima struttura chimica. I TCA agiscono principalmente aumentando la trasmissione delle monoamine, soprattutto noradrenalina (Thase e Denko, 2008). Nonostante diversi studi confermino la grande efficacia dei TCA rispetto al placebo, solo il 50% dei pazienti riesce ad avere una remissione completa e duratura. I TCA tuttavia, possono essere associati ad effetti collaterali come costipazione, aumento di peso, secchezza delle fauci e disfunzione sessuale fino ad arrivare a quelli più importanti, ovvero i problemi

cardiovascolari. Inoltre, essendo molto pericolosi se assunti ad alto dosaggio, costituiscono un rischio in più per pazienti con intenzioni suicide, che potrebbero volontariamente assumerne una dose eccessiva. Tutto ciò ha spinto la comunità medica verso la ricerca di una diversa prima linea terapeutica, attualmente rappresentata dai farmaci inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) (Olfson & Marcus, 2009). Anche se non completamente esenti da effetti collaterali (e.g., calo del desiderio sessuale, insonnia, agitazione fisica e problemi gastrointestinali), questa classe di antidepressivi tende ad avere un profilo di tollerabilità e sicurezza maggiore rispetto ai TCA (Fournier et al., 2010).

Negli ultimi decenni si sono diffusi nuovi farmaci, diversi da quelli appena descritti, come la venlafaxina della classe degli SNRI (inibitori della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina), o la vortioxetina, appartenente alla categoria dei cosiddetti antidepressivi “multimodali”, molecole con profili farmacodinamici diversi dai precedenti che possono essere utilizzati in associazione o alternativa agli antidepressivi “classici” e che sembrano avere una migliore risposta al trattamento della depressione rispetto agli SSRI, anche se gli effetti collaterali sono simili, e sono più indicati nel trattamento della depressione cronica grave (Marcus & Olfson, 2010).

I trattamenti di solito impiegano dalle tre alle cinque settimane per fare effetto; se dopo 6 settimane non si notano miglioramenti, allora è buona norma cambiare terapia. Diversi studi riportano, infatti, come il 50% dei pazienti che non risponde alla prima terapia, spesso risponde alla seconda (Hollon, 2002). L'andamento tipico di un episodio depressivo non trattato dura di solito dai sei ai nove mesi, dunque se il paziente decide di sospendere il trattamento precocemente, ad esempio dopo soli tre mesi perché sente di stare meglio, ha un'elevata probabilità di avere una ricaduta. Essendo la depressione un

disturbo periodico, i medici consigliano un'aderenza terapeutica continuata anche per lunghi periodi, nell'ottica della prevenzione delle ricorrenze (Hollon et al., 2006; Thase & Denko, 2008).

La psicoterapia

Sviluppatasi negli anni '70, la psicoterapia ha avuto sempre più successo nel tempo, soprattutto nel trattamento della depressione unipolare, e la portata dei miglioramenti è simile a quella provocata dai farmaci. La combinazione dei due trattamenti, psicoterapeutico e farmacologico, riduce significativamente la probabilità di ricadute in un periodo di follow-up di due anni (Hollon & Dimidjian, 2009; Hollon et al., 2005). Fra i vari approcci psicoterapeutici, quello che si è rivelato più indicato per questi pazienti è **la terapia cognitivo-comportamentale (TCC)** originariamente sviluppata da Beck e colleghi. Si tratta di un trattamento di solito breve, richiede solitamente dalle 10 alle 20 sessioni, che si focalizza sui problemi del “qui e ora” più che sulle cause remote, affrontate invece dalla psicoterapia psicodinamica. La TCC fa, dunque, lavorare il paziente sulle proprie convinzioni disfunzionali e sui pensieri negativi automatici così come aiuta ad individuare e modificare i propri bias, e le distorsioni nel processo di elaborazione delle informazioni.

L'efficacia della TCC è stata ampiamente documentata in moltissimi studi, incluse ricerche con pazienti con diagnosi di depressione unipolare e con caratteristiche melanconiche, e può risultare efficace quanto un trattamento farmacologico, anche per quanto riguarda la prevenzione delle ricadute (Hollon et al., 2002). Alcuni studi di neuroimmagine hanno mostrato come, a seguito di una TCC e a seguito della terapia farmacologica, si attivino differenti aree, lasciando comprendere che queste terapie

agiscano su circuiti diversi; si pensa in particolare che la terapia farmacologica agisca sul sistema limbico mentre la TCC abbia un effetto maggiore sull'attività corticale (Clark & Beck, 2010).

Negli ultimi anni, si è sviluppata una variante della TCC, la *mindfulness-based cognitive therapy*, che si applica soprattutto con pazienti con depressione ricorrente (Segal et al., 2002; Teasdale, 2004). A differenza della TCC, che mira a modificare il contenuto dei pensieri negativi, in questa terapia si cerca invece di modificare la modalità attraverso la quale le persone si relazionano con tali pensieri, sensazioni corporee o sentimenti. Questo trattamento prevede l'insegnamento di tecniche di meditazione mindfulness che mirano ad accrescere la consapevolezza dei propri pensieri e sensazioni indesiderate, lavorando non sull'evitamento ma sull'accettazione di quello che sono.

Una recente meta-analisi dei risultati di sei protocolli randomizzati condotti con persone in remissione da depressione, suggerisce che la mindfulness sia un trattamento efficace nel ridurre il rischio di recidive in quei pazienti che hanno una storia di episodi depressivi precedentemente trattati con farmaci antidepressivi (Segal et al., 2002; Teasdale, 2004). Altri risultati preliminari hanno rilevato che alcune varianti della TCC e la *mindfulness based cognitive therapy* possano essere efficaci anche nel trattamento di pazienti bipolari durante l'intervallo tra i diversi episodi (Williams et al., 2008).

Trattamento degli episodi maniacali e dei disturbi bipolari.

Quando si parla di *stabilizzanti dell'umore* si fa riferimento a quei farmaci in grado di stabilizzare il tono dell'umore. Il litio è la più diffusa molecola stabilizzante e prima scelta nel trattamento del Disturbo Bipolare.

Sebbene il trattamento con antidepressivi in pazienti con Disturbo Bipolare possa aumentare il rischio di scatenare episodi maniacali o a rapida ciclicità, con l'assunzione contemporanea di litio, questo rischio si riduce (Keck & McElroy, 2007; Thase & Denko, 2008). Tuttavia, studi recenti hanno rilevato che solo un terzo dei pazienti trattati con litio non ha poi ricadute nei cinque anni successivi, anche se la somministrazione continuata riduce il rischio di nuovi episodi (Keck & McElroy, 2007).

Purtroppo non mancano effetti collaterali, anche di portata rilevante, come letargia, , aumento di peso, diminuzione della coordinazione motoria, problemi gastrointestinali, endocrini ed infine renali (Godwin & Jamison, 2007; Tredget et al., 2010).

Sin dagli anni '70 sono emersi buoni riscontri dall'uso degli *anticonvulsivanti* per il trattamento del Disturbo Bipolare (e.g., carbamazepina e acido valproico). Questi, consigliati soprattutto per quei pazienti che non rispondono bene al litio o che sviluppano gravi effetti collaterali, possono essere assunti anche in associazione al litio.

Infine, vi è la classe dei *farmaci antipsicotici* che, in combinazione ai farmaci antidepressivi e agli stabilizzatori dell'umore, possono essere prescritti a tutti quei pazienti, unipolari e bipolari, che presentano anche sintomi psicotici (e.g., allucinazione e deliri) (Gitlin, 2009; Keck & McElroy).

Diversi risultati hanno evidenziato un'importante alterazione dei ritmi biologici come quello circadiano nei pazienti bipolari anche dopo la remissione della malattia (Harvey, 2008, Murray & Harvey, 2010). In particolare, durante la fase maniacale i pazienti tendono a dormire molto poco. Vista la natura ciclica dei disturbi bipolari si rivolge un'attenzione maggiore ai ritmi biologici, che ora approfondiremo, e queste osservazioni fanno sperare in una comprensione maggiore dei fattori biologici sottostanti ai disturbi bipolari.

Trattamenti somatici.

Oltre ai farmaci esistono una serie di trattamenti biologici che hanno ricevuto conferme circa la loro efficacia.

La *terapia elettroconvulsivante* (TEC) viene applicata per quei pazienti farmacoresistenti e con depressione grave, soprattutto anziani, con serie tendenze suicidarie e con depressione con caratteristiche psicotiche o melanconiche (Godwin & Jamison, 2007). I benefici di questo efficace trattamento si vedono già fra le 3 e le 5 settimane (George et al., 2013). Dal momento che questo trattamento induce convulsioni, viene eseguito in anestesia totale e con farmaci miorilassanti. Tra gli effetti collaterali si riporta un senso di disorientamento, soprattutto a breve termine, ma anche effetti a lungo termine sulle capacità cognitive, mnemoniche e nei tempi di reazione (Sackeim et al., 2007).

Diversi studi indicano come la TEC abbia maggior efficacia nel trattamento degli episodi maniacali. Si riporta, infatti, una guarigione o miglioramento significativo in almeno l'80% dei pazienti maniacali (Gitlin, 1996; Goodwin & Jamison, 2007). A seguito del trattamento con TEC vengono comunque somministrati antidepressivi o stabilizzatori dell'umore al fine di mantenere i benefici del trattamento e per evitare ricadute (Sackeim et al., 2009).

Un altro trattamento è quello con *stimolazione magnetica transcranica* (TMS), tecnica che permette la stimolazione, così come anche l'inibizione, temporanea di aree cerebrali mentre il paziente è cosciente. Un impulso magnetico breve ma intenso viene applicato sullo scalpo, inducendo l'attivazione, o inibizione, di particolari aree cerebrali. Si tratta di un trattamento indolore che prevede una somministrazione per un periodo di cinque giorni a settimana, per un numero di settimane che va dalle due alle sei.

La ricerca considera, quello con TMS, un approccio promettente soprattutto in pazienti affetti da depressione unipolare, se resistenti ad altri trattamenti (Hammen 1995). Inoltre, a differenza della TEC, la TMS non influisce sulle prestazioni cognitive, anzi a volte queste sembrano migliorare (George et al., 2013). Infine, sembra poter essere utilizzata in tutta sicurezza anche in bambini e adolescenti con solo lievi effetti collaterali transitori (e.g, cefalea transitoria, lieve dolore allo scalpo etc.; Sabesan et al., 2015).

Passiamo ora ad esaminare le terapie cronobiologiche, elemento centrale di questa tesi.

1.4.1 Terapie cronobiologiche.

Utilizzate per il trattamento del disturbo depressivo maggiore, queste coinvolgono diverse strategie terapeutiche che hanno in comune il controllo e la modulazione degli stimoli ambientali che interagiscono con il nostro orologio biologico.

Queste strategie sono: la Terapia della Luce, la Deprivazione del Sonno e la Terapia dell'Avanzamento di Fase del sonno (Sleep Phase Advance, SPA).

Dato che agiscono sui ritmi circadiani è comprensibile come la loro massima efficacia sia stata riscontrata nella Depressione con Andamento Stagionale (SAD), di cui abbiamo già visto i criteri diagnostici in precedenza. Studi recenti hanno, inoltre, confermato l'utilità di queste terapie anche nella Depressione cronica, premestruale, in quella bipolare, nei disturbi del ciclo sonno-veglia, nella bulimia nervosa e nell'ADHD (Wirz-Justice et al., 2013; Gonzalez, 2014; Rybakowski et al., 2014).

Per comprendere al meglio i meccanismi con cui agiscono queste terapie, è bene soffermarsi sul funzionamento dei nostri orologi biologici e sulle funzioni in cui sono coinvolti.

I nostri orologi biologici regolano diversi processi fisiologici come il sonno, la temperatura corporea, la crescita, il flusso sanguigno, la crescita dei capelli, i livelli di ormoni e i ritmi metabolici, sulla base di *ritmi circadiani* (dal latino *circa*, “approssimativamente” e *dies*, “giorno”), ovvero in base al periodico alternarsi di luce e buio che deriva dalla rotazione della Terra. Ma se togliessimo dall’ambiente di un animale i cicli di luce e oscurità, l’organizzazione dei suoi ritmi circadiani non cambierebbe, poiché essa è il risultato di fattori biologici all’interno del cervello. In ogni caso, gli stimoli esterni come luce e buio per l’appunto, aiutano ad “aggiustare” gli orologi del cervello per tenerli sincronizzati con il ciclo della luce solare.

Gli indizi temporali dell’ambiente (variazione luce-buio, di temperatura, umidità, rumore, quiete etc.) vengono chiamati *zeitgebers*, termine tedesco che significa “che scandiscono il tempo”. In presenza di *zeitgebers*, gli animali si adattano al ritmo giorno-notte e mantengono un ciclo di attività sonno-veglia esattamente di 24 ore. Quando invece sono privi di *zeitgebers*, essi si regolano sul ritmo di alternanza tra attività e riposo e in quel caso il ritmo viene detto a *corsa libera*. Nell’uomo questo tende ad essere di circa 24,5-25,5 ore.

Il corpo ha più di un orologio biologico, come quello del ciclo sonno-veglia e quello della temperatura, che possono variare indipendentemente, dissociati l’uno dall’altro. Questa desincronizzazione può venirsi a creare, ad esempio, quando viaggiamo attraverso diversi fusi orari e forziamo il nostro corpo a improvvisi cambiamenti di ritmo sonno-veglia. Questa è la condizione nota come “*jet lag*” e la cura migliore è costituita da luce intensa, che aiuta a risincronizzare i nostri orologi biologici (Horowitz & Tanigawa, 2002).

I livelli ormonali della madre, la disponibilità periodica di acqua e cibo, i cicli di temperatura e quelli di rumore e quiete possono essere i primi *zeitgebers* che esercitano la loro attività già in utero (Steiger, 2013; Thase, 2009).

Nei mammiferi gli orologi biologici sono rappresentati da un piccolo paio di agglomerati neuronali nell'Ipotalamo chiamati nuclei soprachiasmatici (NSC). Tali neuroni sono tra i più piccoli del cervello e sono localizzati su entrambi i lati della linea mediana confinando con il terzo ventricolo. Questi nuclei rappresentano la parte centrale di un sistema costituito in primis da sensori di luce (via afferente) che vanno a modulare l'attività dei NSC e che a loro volta hanno vie efferenti che consentono di controllare e sincronizzare alcune funzioni del cervello e del corpo. Come già accennato in precedenza, anche se rimuovessimo la via afferente, lo stesso orologio continuerebbe a girare e mantenere il suo ritmo fondamentale (Bear et al., 2016). Questa via afferente, che è fotosensibile, è costituita dal tratto retino-ipotalamico: gli assoni delle cellule gangliari della retina contraggono sinapsi direttamente sui dendriti dei neuroni del NSC. Diversamente dai neuroni della via visiva, quelli del NSC hanno campi recettivi molto ampi e non selettivi e rispondono alla luminanza degli stimoli luminosi piuttosto che elaborare informazioni circa il loro orientamento o movimento. I fotorecettori implicati non sono né i coni né i bastoncelli, ma una nuova classe di fotorecettori della retina, scoperti da David Berson e collaboratori nel 2002 e rinominati "cellule gangliari retiniche intrinsecamente fotosensibili, ipRGC". Essi esprimono un unico tipo di fotopigmento chiamato *melanopsina* che non è presente nei coni o nei bastoncelli. Questi neuroni sono eccitati dalla luce molto lentamente e i loro assoni inviano un segnale direttamente al NSC che regola, grazie ad essi, l'orologio circadiano (Berson et al., 2002).

Gli assoni efferenti del NSC innervano principalmente le zone circostanti all'ipotalamo, anche se alcuni di essi arrivano sino al mesencefalo e ad alcune regioni del diencefalo. Essi utilizzano il GABA come neurotrasmettitore principale, quindi si presume che abbiano un'azione inibitoria. Inoltre, i neuroni del NSC possono secernere ritmicamente il peptide neuromodulatore *vasopressina* (ADH).

Ciascuna cellula del NSC è un minuscolo orologio che mantiene il tempo in modo regolare anche senza vie afferenti. In alcuni esperimenti si è visto inoltre che queste cellule continuano a comportarsi allo stesso modo anche isolandole e facendole crescere in coltura. Tutto ciò ha portato alcuni ricercatori a chiedersi quale fosse il meccanismo principale con il quale hanno azione.

Ricerche su un ampio numero di specie indicano che il meccanismo che rende possibile questo, si basa su un ciclo molecolare regolato dall'espressione di un gene, e questo sistema è stato individuato anche nei topi, nei moscerini della frutta (*Drosophila*) e persino nelle muffe del pane. Nella *Drosophila* e nel topo il sistema è costituito da una varietà di geni chiamati *clock*. Alcuni di questi geni più importanti sono conosciuti come *Period* (*per*), *Chryptochrome* (*cri*), *BMAL* e *Clock* (*circadian locomotor output cycles kaput*). Lo schema utilizzato da questi è un sistema a circuito a feedback negativo (Bear et al., 2016).

Molte delle conoscenze che abbiamo su questi geni derivano dagli esperimenti di Joseph Takahashi e dai suoi collaboratori alla Northwestern University. Un gene *Clock* viene trascritto per poi produrre mRNA, che viene tradotto in proteine. Dopo un certo periodo le nuove proteine sintetizzate inviano segnali retroattivi e interagiscono con il meccanismo di trascrizione, diminuendo l'espressione genetica. Questa diminuzione della trascrizione ha come conseguenza una minore produzione di proteine; in seguito,

aumenta di nuovo l'espressione genetica per ricominciare un nuovo ciclo. Questo ciclo si compie interamente in 24 ore, quindi è un ritmo circadiano (Takahashi, 1998; Maywood, 2006).

Ciò che permette la coordinazione di tutti i neuroni del NSC sono le informazioni luminose della retina, ma anche senza queste la coordinazione è resa possibile grazie ad una comunicazione neurone-neurone interna al NSC stesso e ad altri segnali chimici, interazioni elettriche dirette e dalla partecipazione della glia. Le ricerche hanno mostrato come quasi ogni cellula del corpo in realtà abbia un orologio circadiano. Gli stessi tipi di cicli di trascrizione retroattiva che guidano l'orologio del NSC, guidano anche gli orologi di questi tessuti periferici.

Il NSC "orchestra" i numerosi orologi distribuiti nei vari organi attraverso diverse vie di segnalazione. Esso esercita un potente effetto di sincronizzazione sul sistema nervoso autonomo, sulla temperatura, sugli ormoni surrenali come il cortisolo e sui circuiti neurali che controllano l'alimentazione, il movimento e il metabolismo (Bear et al, 2016).

Un altro punto fondamentale del funzionamento del NSC è il fatto che questo è regolato anche dai neuroni *serotoninergici* che originano nei nuclei del rafe. Inoltre, esso riceve un feedback diretto dalla ghiandola pineale attraverso i recettori MT1 e MT2 per la *melatonina* (Lerner et al., 1958). La melatonina (N-acetil-5-metrossitriptamina), di importanza centrale nei circuiti del NSC, è un ormone sintetizzato a partire dal triptofano che ha come intermedio biosintetico la serotonina. Viene secreta soprattutto dalla ghiandola pineale e segue i ritmi di luce-buio (i suoi livelli si alzano col buio e si abbassano durante il giorno) e quelli stagionali (con picchi più alti in inverno). Nel 1980 Lewy e colleghi riuscirono a dimostrare come l'esposizione alla luce poteva modificare i ritmi circadiani e sopprimere la produzione di melatonina nell'uomo. Così come la

melatonina, anche la serotonina, molecola ben nota per il suo ruolo nella regolazione del comportamento e delle emozioni, ha un compito nella modulazione dei ritmi circadiani e segue ritmi stagionali (Callaway et al., 2005). Infatti, studi di Penev e collaboratori del 1997 hanno mostrato come i valori di potenziale del legame 5-HTT, trasportatore che media la ricaptazione della serotonina nel neurone presinaptico, sono più alti in inverno e raggiungono un picco in primavera, che è il periodo che correla con più alti tassi di suicidio riscontrati nelle zone temperate e polari, per poi abbassarsi in estate (Chew & McCleary, 1995; Parker et al., 2001).

Nei disturbi dell'umore avvengono delle alterazioni dei ritmi circadiani, una di queste è lo *spostamento di fase* (anticipo o ritardo di fase) (Van Cauter & Turek, 1986; Gorwood, 2007).

L'anomalia più frequente nei depressi sembra essere quella dell'anticipo di fase (Wirz-Justice, 2008). I segnali che suggeriscono un anticipo di fase nella depressione sono: una latenza più breve della prima fase REM (rapid eye movement) dopo l'addormentamento, i risvegli precoci e l'aumento dei livelli di alcuni ormoni come l'adrenocorticotropo al mattino, prolattina e GH la sera.

Nella depressione oltre al sonno cambiano anche altri ritmi circadiani come quelli della secrezione ormonale e della temperatura corporea.

Nei pazienti con SAD, ad esempio, è presente un ritardo dell'inizio del sonno e dell'ora di risveglio. Come andremo ora a vedere, la Bright Light Therapy mattutina è in grado di ripristinare questo sfasamento, assumendo il ruolo di zeitgeber artificiale (Murray et al., 2005; Pjrek et al., 2004)

Bright Light Therapy

La terapia a luce brillante (BLT), come già detto, è una strategia terapeutica non farmacologica che mostra la sua massima efficacia nel trattamento della SAD.

Diventati i riferimenti più citati per la BLT, gli studi effettuati negli anni '90 hanno subito mostrato l'efficacia dell'utilizzo della luce bianca (Terman et al., 1990). Tuttavia, la melanopsina, presente nelle cellule ganglionari che mandano i segnali al NSC, è maggiormente sensibile alle lunghezze d'onda più corte e a bassa intensità rispetto a quelle della luce bianca brillante (Berson et al., 2002). Questo ha spinto alcuni ricercatori a fare un confronto tra due gruppi sperimentali e uno placebo. In uno dei gruppi sperimentali i pazienti hanno ricevuto una luce blu (corrispettiva alla lunghezza d'onda corta), nell'altro invece hanno ricevuto una luce rossa (a lunghezza d'onda lunga). I risultati hanno mostrato una maggiore efficacia nei pazienti che hanno ricevuto luce blu (Glickman et al., 2006). Tuttavia, dato che questi risultati non sono stati confrontati con la luce standardizzata (bianca ad alta intensità, di 10.000 lux), la luce blu a bassa intensità non è stata stabilita come unica soluzione efficace nel trattamento della SAD. Solitamente, la BLT viene somministrata usando un box luminoso contenente lampade fluorescenti e un riflettore che diffonde la luce, con diverse intensità in base ai modelli (Winkler et al., 2008). Solitamente, si utilizza una luce bianca con un'intensità fino a 10.000 lux e per una durata di circa 30 minuti al giorno, posizionata ad una distanza dagli occhi di circa 60-80 cm. Il paziente non deve fissare direttamente la fonte di luce, ma deve essere posizionato in modo che la luce possa incontrare gli occhi con un angolo di 30-60° (Lam & Levitt, 1999). In base alla gravità del disturbo e alla potenza della light box, l'esposizione può avere anche tempi più lunghi dei 30 minuti (Willeit et al., 2003). Poiché l'aderenza a questo trattamento è importante tanto quanto quella alla terapia

farmacologica, al paziente vengono fornite chiare indicazioni sull'utilizzo e durata della BLT (Michalak et al., 2007). Gli effetti possono essere visibili sin da subito in quanto i pazienti hanno un miglioramento dell'umore, ma questi effetti tendono a decrescere rapidamente con la sospensione della terapia. In generale, la BLT è ben tollerata dai pazienti e non presenta effetti collaterali se non raramente cefalea, affaticamento degli occhi, nausea e agitazione (Michalak & Lam, 2002).

In una estesa revisione della letteratura, su un totale di 322 pazienti con SAD, Terman e colleghi (1990) hanno potuto constatare una grande efficacia della terapia. In particolare, il 67% dei pazienti con depressione lieve e il 40% di quelli con depressione grave sono andati incontro a remissione dei sintomi (Terman et al., 1990). Questo studio inoltre ha dimostrato un inizio d'azione più rapido della BLT rispetto ai trattamenti con antidepressivi. Altri studi del 1998 hanno mostrato come la BLT sia più efficace se somministrata la mattina rispetto la sera. Tuttavia, poiché un piccolo sottogruppo dei pazienti aveva avuto un miglioramento maggiore con l'applicazione serale, si è ipotizzato che ciò potrebbe variare a seconda del tipo di phase-shifting (sfasamento di fase) (Terman et al., 1990).

Per quanto riguarda le evidenze emerse dalle ricerche sul disturbo bipolare, si ipotizza che il polimorfismo dei geni che controllano il ritmo circadiano possa influenzare la predisposizione per questa malattia, il suo decorso clinico e l'efficacia del trattamento (Friedman et al., 2006).

Alcuni studi hanno potuto constatare che l'efficacia della BLT non differisce significativamente tra i pazienti bipolari con SAD e quelli unipolari con SAD. L'unica differenza tra questi pazienti è che quelli bipolari sono leggermente più sensibili ai ritmi

di luce-buio; quindi, sono deficitari nei meccanismi di compensazione omeostatici interni al loro sistema circadiano (Deltito et al., 2014). Nei pazienti che sono suscettibili a sintomi maniacali/ipomaniacali, la BLT va usata con cautela in quanto potrebbe aggravare lievemente gli emergenti sintomi di mania (Chan et al., 1994). In questi casi, uno studio con donne bipolari ha mostrato come sia più consigliata una breve applicazione a mezzogiorno anziché alla mattina, durante la quale questi pazienti possono essere molto più sensibili alla BLT (Wisner et al., 2007).

Inoltre, da uno studio con pazienti bipolari ma senza SAD, si è visto che se la BLT è integrata ad un altro intervento cronoterapeutico, con una deprivazione di sonno di una notte, insieme al trattamento con litio, porta a un effetto antidepressivo ottimale e più accelerato rispetto alla sola assunzione dei farmaci (Wu et al., 2009).

La Deprivazione del Sonno.

L'altro strumento cronoterapeutico è la Deprivazione del Sonno (SD).

Il sonno gioca un ruolo significativo nella plasticità del cervello. Influisce sulla regolazione di molti geni nella corteccia e in altre strutture cerebrali.

La prima descrizione di un miglioramento dell'umore dopo una notte passata senza dormire fu fatta da Pflug e Tolle nel 1971. Da allora la SD è stata usata molte volte per estendere le conoscenze sulla fisiopatologia della depressione e del suo trattamento.

Dopo 30 anni, Wu e Bunney (1990), conducendo una meta-analisi su 1700 pazienti con depressione trattati con SD, hanno scoperto che il 50-60% di loro mostrava un rapido miglioramento dell'umore dopo la privazione totale del sonno (TSD).

Il sonno è caratterizzato da cinque stadi che si susseguono in modo abbastanza invariato durante la notte: gli stadi 1-4 del sonno non-REM e la fase REM costituiscono il ciclo del

sonno. Nel sonno REM oltre al movimento rapido degli occhi vi sono cambiamenti corporei e attività di sogno; il primo periodo REM inizia di solito dopo la fine del primo ciclo di sonno (circa 75-80 minuti dopo l'addormentamento). Spesso chi soffre di depressione ha diverse problematiche legate al sonno, come la difficoltà ad addormentarsi, continui risvegli nella notte e risveglio precoce al mattino. Inoltre, si è visto che il sonno REM è più lungo nei pazienti con depressione, mentre quello non-REM, soprattutto negli stadi più profondi del sonno 3 e 4, è più breve (Tsuno et al., 2005). Sulla base di queste osservazioni, si sono fatte ricerche anche sulla *deprivazione selettiva* del sonno REM che stanno dando buoni risultati (Giedke & Schwarzler, 2002).

Il tipico trattamento con SD prevede una deprivazione del sonno di 36 ore, che dura dalla mattina del primo giorno alla sera del giorno successivo (privazione totale del sonno, TSD). Durante il trattamento ovviamente non sono permessi sonnellini, dato che potrebbero ridurre l'efficacia antidepressiva del trattamento. Alcuni ricercatori dell'Ospedale San Raffele di Milano hanno sviluppato un protocollo da seguire in caso di depressione grave senza episodi psicotici (Benedetti et al, 2002). Questo protocollo prevede la somministrazione di fototerapia per 30 minuti ogni mattina e 3 notti con SD alternate a notti in cui si ricorre alla SPA (fase di sonno avanzata), nella quale si va incontro ad un progressivo spostamento in avanti dell'orario d'inizio del sonno.

Il primo giorno si usa la TSD. Il giorno successivo, il paziente dorme per 8 ore, 5 ore prima del solito. Il terzo giorno viene ripetuta la TSD e il quarto giorno il paziente va a dormire solo 3 ore prima. Infine, il quinto giorno viene ripetuto ancora una volta il TSD, e il sesto giorno il paziente inizia a dormire un'ora prima del solito.

Dopo questa procedura è consigliabile mantenere l'anticipo del ritmo sonno-veglia e un'adeguata igiene del sonno insieme alla continuazione di farmacoterapia e BLT (Wirz-Justice et al., 2013).

La Deprivazione del Sonno non mostra particolari differenze di efficacia legate alla natura della concomitante terapia farmacologica. Inoltre, l'effetto antidepressivo della farmacoterapia ha un'azione precoce quando il trattamento inizia con la SD (Corsi-Cabrera et al., 2003).

Vi sono controindicazioni all'uso della SD in pazienti con una storia di epilessia, e nei pazienti depressi con sintomi psicotici, che potrebbero andare incontro ad un aumento degli stessi in seguito a SD (Elsenga & Van den Hoofdakker, 1987). Altri effetti collaterali della privazione del sonno potrebbero essere mal di testa, disturbi gastrointestinali e ovviamente stanchezza (Giedke & Schwarzler, 2002)

Per capire i meccanismi con i quali agisce e fa effetto la SD in pazienti depressi, dobbiamo partire dal fatto che la deprivazione del sonno aumenta la neurotrasmissione noradrenergica (Muller & Riemann, 1993) e dopaminergica (Ebert et al., 1996). Benedetti e collaboratori hanno dimostrato un legame tra il polimorfismo di un gene COMT (catechol-O-metiltransferasi), un enzima che inattiva noradrenalina e dopamina, e l'effetto antidepressivo della SD e della fototerapia. Inoltre, la SD stimola la neurotrasmissione serotoninergica (Salomon et al., 1994). Alcuni studi, inoltre, suggeriscono un effetto della SD sul sistema glutammatergico. In uno studio di spettroscopia di risonanza magnetica, Murck e collaboratori (2009) hanno visto una maggiore concentrazione di glutammato e glutamina nella corteccia prefrontale dorsolaterale. Gorgulu e Caliyurt hanno dimostrato, similmente a ciò che accade con i farmaci antidepressivi e con la terapia elettroconvulsiva, un aumento di concentrazione

del fattore neurotrofico (BDNF) in pazienti trattati con Deprivazione del Sonno. La deprivazione del sonno inoltre provoca una stimolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide che dà come risultato un aumento degli ormoni tiroidei.

Nel corso della SD, anche la concentrazione di cortisolo aumenta considerevolmente in conseguenza alla stimolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (Wirz-Justice & Van den Hoofdakker, 1999).

Molti studi di neuroimaging hanno dimostrato che l'effetto antidepressivo della SD è legato inoltre a cambiamenti metabolici e funzionali nel cervello. In uno studio si è visto, infatti, che prima di essere trattati con SD, alcuni pazienti con depressione avevano un livello di attività metabolica significativamente più alto nella corteccia orbitofrontale rispetto al post trattamento. La stessa cosa accade anche con i livelli di attività metabolica della corteccia prefrontale mediale e la corteccia cingolata anteriore ventrale (Wu et al.,1999). Al contrario, nella corteccia prefrontale dorsolaterale si è visto un aumento dell'attività dopo il trattamento con SD che è correlato ai miglioramenti della malattia (Wu al, 2008).

Si suggerisce che l'effetto antidepressivo della TSD (e in generale delle terapie cronobiologiche) funga da “reset” dei geni clock malfunzionanti.

Queste ricerche dimostrano che i disordini dei ritmi circadiani possono giocare un ruolo fondamentale nella patogenesi dei disturbi dell'umore e la loro regolarizzazione mediante le diverse tecniche cronobiologiche può rappresentare una valida opzione terapeutica.

Un altro punto a favore di queste terapie è che possono essere integrate senza veri effetti collaterali alle farmacoterapie e che vanno a ridurre i tempi di ospedalizzazione.

Passiamo ora alla parte relativa all'elettroencefalografia correlata ai disturbi d'umore.

CAPITOLO 2

2.1 L'Elettroencefalografia

L'elettroencefalografia (EEG) è uno strumento che permette di misurare l'attività elettrica del cervello tramite elettrodi posizionati sullo scalpo. Prima di procedere con l'esposizione dei principi elettrofisiologici di cui si serve l'EEG vediamo in breve la storia della nascita di questo strumento.

Nella seconda metà del 1800 Carlo Matteucci ed Emil Du Bois Reymond registrarono per la prima volta i segnali elettrici dei nervi muscolari (Wolpaw et al., 2000) ed Hermann Von Helmholtz introdusse ufficialmente il concetto di *corrente d'azione*, dimostrando che durante la contrazione muscolare si verificano “variazioni elettriche negative”, chiamate in seguito “potenziali d'azione” (Vidal, 1977).

A seguito di queste ricerche, Richard Caton nel 1875 registrò per la prima volta l'attività elettrica cerebrale, mettendo due elettrodi sullo scalpo di cani.

Fu Hans Berger, nel 1929, ad eseguire la prima registrazione EEG su un umano, utilizzando un potente galvanometro Siemens a doppia bobina, che raggiungeva una sensibilità di 130V/cm (Blankertz et al., 2003). Utilizzò solo un metodo bipolare a un canale con derivazioni fronto-occipitali ed eseguì una registrazione da 1 a 3 minuti su carta fotografica. Il report di questa registrazione mostrava anche come il ritmo alfa fosse la componente principale dei segnali EEG. Così Berger chiamò questa attività cerebrale *elettroencefalogramma (EEG)*. Da qui in poi l'elettroencefalogramma venne usato da Berger e da altri ricercatori per indagare in primis l'andamento delle onde cerebrali nel sonno, ma anche gli effetti dell'ipossia nel cervello umano, le scariche epilettiche e la natura di diversi disturbi cerebrali (Blankertz et al., 2004).

In seguito, vennero sempre più a perfezionarsi gli strumenti di misurazione EEG, grazie a scienziati e ingegneri come Toennies che, con il suo gruppo di Berlino, costruì il primo amplificatore di segnali EEG nel 1932, o grazie a Kormuller che riconobbe l'importanza della registrazione multicanale e l'utilizzo di molti più elettrodi per coprire un'area cerebrale più grande (Shipton, H. W., 1975).

L' EEG misura le differenze di voltaggio sullo scalpo, date dall'attività elettrica di migliaia di neuroni che si propaga in tutto il cervello, grazie alla conduttività dei suoi tessuti e all'acqua di cui è composto. Inoltre, se c'è una corrente elettrica in movimento, viene a crearsi di conseguenza un campo magnetico, che può essere misurato mediante un altro strumento, la Magnetoencefalografia (MEG). Sia l'EEG che la MEG hanno la qualità di avere un'ottima risoluzione temporale, dell'ordine di millisecondi, e di non essere invasive. Il risvolto di questo aspetto però è che la risoluzione spaziale non è elevata, e questo è in primis spiegato dalla presenza del "*problema inverso*". Infatti, se la trasmissione dei segnali elettrici dal cervello allo scalpo ha una risoluzione più semplice (problema diretto), ben più complesso è stabilire la localizzazione o sorgente delle correnti elettriche, partendo dai segnali rilevati sullo scalpo. Oggi, grazie ad algoritmi e modelli statistici avanzati, è possibile fare inferenze più precise circa le sedi delle attività elettriche, andando a risolvere il problema inverso. Partendo dal fatto che il problema inverso non produce un'unica soluzione (poiché ci possono essere più combinazioni di sorgenti), è utile applicare prima delle restrizioni sulle ipotesi di partenza.

Uno dei metodi che ci viene incontro nella risoluzione di questo problema è chiamato LORETA (*Low Resolution Electromagnetic Tomography*), un metodo che suddivide il volume cerebrale in una griglia tridimensionale e compie un'analisi matematica localizzata molto sensibile (Pascual-Marqui, 2002).

Infine, l'EEG e la MEG possono essere integrate ad altre tecniche di neuroimaging con elevata risoluzione spaziale, come la risonanza magnetica funzionale (fMRI).

Le utilità dell'EEG sono svariate, tra queste abbiamo: il monitoraggio della vigilanza e del coma, le indagini sull'epilessia e la localizzazione dell'origine della crisi, la localizzazione di aree danneggiate (in seguito a trauma cranico, ictus e tumore), test delle vie afferenti mediante MEP (misura dei potenziali motori evocati) e utilizzo nel biofeedback. Inoltre, viene usato anche per testare alcuni farmaci come quelli epilettici e convulsivanti, per indagare la fisiologia dei disturbi mentali e i ritmi e i disturbi del sonno. Come fa l'EEG a misurare un segnale elettrico dallo scalpo del cervello? Per comprendere tale meccanismo si approfondiranno ora i principi generali di neurofisiologia ed elettrofisiologia.

2.2 Principi elettrofisiologici

Il sistema nervoso centrale (SNC) è costituito principalmente dai neuroni, responsabili della ricezione e trasmissione degli stimoli sotto forma di impulsi nervosi, e dalle cellule gliali, che compiono funzioni di nutrimento, sostegno e supporto dei neuroni. I neuroni si differenziano dalle altre cellule per diversi fattori. Dal punto di vista morfologico hanno strutture specializzate che consentono una comunicazione anche a lunghe distanze: i) *i dendriti*, che trasmettono le informazioni dalla periferia al corpo cellulare, chiamato soma, contenente i geni; ii) *gli assoni*, che trasmettono le informazioni dal soma alla periferia; iii) *le sinapsi*, strutture di giunzione tra i neuroni (figura 4). I neuroni comunicano tra loro tramite meccanismi elettrochimici e le molecole responsabili della comunicazione vengono definite neurotrasmettitori. Ogni neurone è

collegato ad almeno altri 10.000 neuroni, e ciò rende della connettività un punto di forza del cervello umano.

Vediamo quali sono le proprietà elettrofisiologiche dei neuroni che permettono di ricevere e generare impulsi elettrici.

Il flusso di informazioni che scorre all'interno dei neuroni è dovuto sia a segnali elettrici che chimici. I segnali elettrici sono utili soprattutto per trasmettere rapidamente e a lunga distanza informazioni fugaci. Questi segnali sono dovuti a modifiche transitorie del flusso di corrente che entra ed esce dalle cellule e tendono a modificare il potenziale elettrico esistente ai capi della membrana cellulare. In condizione di riposo tali flussi di corrente sono controllati da canali ionici presenti nella membrana plasmatica. In base ai diversi ruoli funzionali assunti nella trasmissione delle informazioni nervose è possibile distinguere i canali ionici in attivi e passivi. I canali passivi in generale sono sempre aperti e non sono influenzati significativamente da fattori esterni e sono utili a mantenere la membrana in uno stato di riposo. I canali attivi al contrario sono generalmente chiusi quando la membrana è a riposo e la loro apertura viene regolata dall'intervento di diversi fattori come le variazioni del potenziale di membrana, l'associazione con un ligando o la deformazione meccanica della membrana stessa (Kandel et al., 2003).

La membrana plasmatica di un neurone ha un *potenziale a riposo* di circa -65mV . Più precisamente, il potenziale di -65mV è il differenziale tra la carica positiva che si trova all'esterno della membrana e quella negativa che è all'interno di essa. Al di fuori della membrana troviamo principalmente ioni sodio (Na^+) e cloro (Cl^-) mentre all'interno vi sono ioni potassio (K^+) e anioni proteici (grosse molecole cariche negativamente). Il potenziale a riposo di -65mV è il risultato di un continuo movimento di questi ioni che raggiungono un equilibrio dinamico. Grazie alla pompa sodio potassio, una grande

proteina integrale di membrana, vengono trasportati contro gradiente di concentrazione 3 ioni sodio all'esterno della cellula e 2 ioni potassio all'interno. Essendo questo un trasporto attivo, per funzionare richiede un apporto di energia che proviene dall'idrolisi dell'ATP. Di conseguenza, la cellula in condizioni di riposo non è in equilibrio ma piuttosto in una condizione di *stato stazionario*, durante il quale il continuo ingresso passivo di Na^+ ed efflusso passivo di K^+ sono esattamente equilibrati.

In presenza di uno stimolo, i canali voltaggio-dipendenti regolati chimicamente dal sodio si aprono, il sodio entra nel neurone provocando un innalzamento della carica che da -65 mV arriva a -55 mV . Da un potenziale a riposo si passa quindi ad un *potenziale graduato* e a questo punto entra una massiccia dose di calcio (Ca^+), che fa sì che venga raggiunta una carica di $+35 \text{ mV}$. In questa fase ci sarà quindi una *depolarizzazione* del neurone, che porterà alla generazione di un potenziale d'azione (pda). A $+35 \text{ mV}$ si disattivano i canali voltaggio dipendenti del Na^+ utilizzati fino ad ora e si attivano quelli del K^+ ; la fuoriuscita del potassio fa sì che il valore scenda rapidamente da $+35 \text{ mV}$ a -65 mV fino ad arrivare a -80 mV per un breve periodo, per poi farlo tornare al valore costante di -70 mV . Poiché i canali K^+ sono molto più lenti ad aprirsi, la depolarizzazione ha il tempo di completare il suo corso e, con i canali K^+ aperti la membrana comincia a ripolarizzarsi verso il suo potenziale a riposo. Qui si arriva tipicamente a un livello di circa -90 millivolt e la cellula va incontro ad una *iperpolarizzazione*, che è fondamentale nella trasmissione delle informazioni in quanto impedisce al neurone di ricevere un altro stimolo in questa fase, o perlomeno alza la soglia per qualsiasi nuovo stimolo in arrivo e assicura quindi che il segnale proceda in una sola direzione. Dopo questa fase, la pompa sodio-potassio riporta la membrana al suo stato di riposo di -70 mV . Alla fine di questo processo il neurone ha bisogno di circa 2 ms di riposo prima di ricevere o inviare uno

stimolo, questo è chiamato *periodo refrattario* durante il quale non può essere generato alcun pda (figura 5).

Queste fasi coinvolgono un breve tratto dell'assone, dove si forma un'onda di depolarizzazione che colpisce anche il tratto adiacente.

I pda durano da 5 a 10 millisecondi e la velocità di conduzione dei pda è compresa tra uno e 100 millisecondi. I nervi all'interno del SNC sono principalmente stimolati anche dall'attività chimica nelle sinapsi.

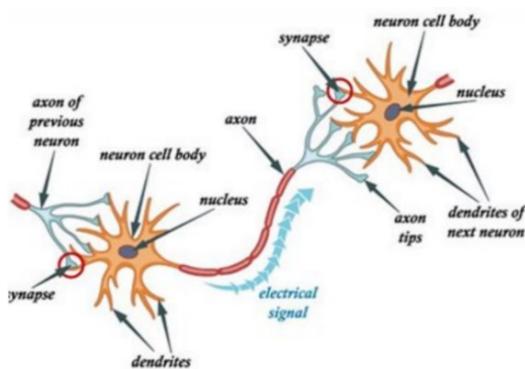


Fig.4 Comunicazione neuronale



Fig.5 Potenziale d'azione

Se il pda viaggia lungo una fibra che termina in una sinapsi eccitatoria, si verifica un *potenziale postsinaptico eccitatorio* (EPSP). Se due EPSP viaggiano lungo la stessa fibra ci sarà un effetto di sommazione che produrrà un pda nel neurone postsinaptico a condizione che sia raggiunta una certa soglia di potenziale di membrana. Invece, se la fibra termina su una sinapsi inibitoria allora si verificherà un'iperpolarizzazione che porterà ad un *potenziale postsinaptico inibitorio* (IPSP) (Speckmann & Elger, 1999). Per capire il contributo di un singolo neurone nell'EEG si consideri il flusso di corrente prodotto da un EPSP a livello del dendrite apicale di un neurone piramidale corticale. La

corrente fluisce all'interno del dendrite a livello della sede in cui viene generato l'EPSP, creando un minimo di corrente. Essa deve quindi completare il circuito fluendo lungo il dendrite e fuoriuscendo attraverso la membrana a livello di un'altra sede, creando una sorgente di corrente. L'ampiezza del potenziale generato dalla corrente viene descritta dalla legge di Ohm ($V = IR$, dove V è il voltaggio, I la corrente e R la resistenza). L'ampiezza del segnale EEG dipende da quanti neuroni sono attivi sincronicamente. La maggior parte delle cellule piramidali agisce in maniera asincrona ma nel momento in cui anche una sola piccola popolazione di queste cellule inizia a scaricare contemporaneamente, grazie al fenomeno noto come "volume di conduzione", il piccolissimo flusso di corrente generato da ogni cellula si propaga nel cervello per mezzo della circolazione passiva di corrente nei tessuti e dell'acqua di cui siamo composti. Nel segnale EEG troveremo anche una piccola quantità di segnali che non provengono dai neuroni ma da altre fonti fisiologiche. L'equazione di Poisson ($\nabla^2 \phi = -\rho / \epsilon$) è il modello matematico che descrive la conduzione del potenziale elettrico dalle cellule allo scalpo. In questa equazione vengono messe in relazione la distribuzione superficiale di potenziale della carica sottostante alla permittività della massa di tessuto.

Il 50% del segnale EEG, dunque, non proviene da una sorgente direttamente al di sotto di uno specifico sensore, ma può provenire da diversi siti al di sotto dello scalpo, soprattutto quelli adiacenti. Inoltre, se si pensa che gran parte della superficie corticale è composta da solchi, è intuibile che questo produrrà dipoli orientati in diversi modi, e quindi non solo perpendicolari al sensore. Anche da qui, dunque, viene la difficoltà a individuare le sorgenti locali dei segnali (Schwartz, 2003).

2.3 Ritmi EEG.

L'EEG di superficie presenta particolari caratteristiche di attività che possono essere messe in relazione alle varie fasi del sonno e della veglia e ad alcuni processi fisiologici come gli attacchi epilettici. Nell'analisi dell'EEG le caratteristiche prese in considerazione sono la frequenza e l'ampiezza dell'attività elettrica. In un normale EEG, la frequenza dell'attività elettrica varia da 1 a 40 Hz e l'ampiezza da 20 μ V a 100 μ V. Le frequenze che si registrano sono state clusterizzate nelle seguenti bande: alfa (8-13 Hz), beta (13-30 Hz), gamma (circa 40 Hz), delta (0,5-4Hz) e teta (4-7 Hz) (vedi figura 6).

- Le *onde alfa* (8-13 Hz) sono state introdotte da Berger nel 1929 così come le beta. Sono di ampiezza intermedia (50-60 μ V) e sono tipiche della veglia rilassata e si registrano meglio dai lobi parietali e da quello occipitale. Il segnale delle onde alfa appare con una forma arrotondata e sinusoidale, anche se non mancano onde di forma più acuta, associata maggiormente alle componenti negative dell'onda (quindi alle sue deflessioni verso il basso). La maggior parte dell'attività cerebrale è scandita da questo ritmo, che può indicare una consapevolezza rilassata, priva di concentrazione, e un tipo di pensiero creativo. Le onde alfa si registrano anche ad occhi chiusi, pertanto è stato affermato che intervengono in momenti di attesa o scansione da parte delle regioni visive (Niedermeyer, 1999).

- Le *onde beta* (13-30 Hz), di minore ampiezza (2-20 μ V), sono più evidenti a livello delle aree frontali e a livello di altre regioni nel corso di un'intensa attività mentale. Quando un soggetto rilassato entra in allerta, ad esempio, si verifica la cosiddetta desincronizzazione dell'EEG, con riduzione dell'attività alfa e aumento di quella beta. Si verifica inoltre quando un soggetto entra in panico, quando è in uno stato di stress, o mentre è dedito alla risoluzione di un problema. Anche durante la fase REM del sonno vi

è un'intensa attività beta. Questa, inoltre, ha un comportamento simile al ritmo mu (8-12 Hz), che compare quando si esegue un'azione diretta a uno scopo o quando la si osserva semplicemente. In particolare, diversi studi hanno visto come, soprattutto il ritmo beta (ma anche quello alfa) subisce una soppressione quando si osserva o si compie un'azione finalizzata, che si manifesta con la desincronizzazione di quest'onda (Pfurtscheller et al., 2003). Questo fa sottintendere un meccanismo comune che ci mette in risonanza con l'altro, poiché l'esecuzione e l'osservazione di azioni altrui utilizzano uno stesso substrato neurofisiologico, ovvero quelli dei neuroni specchio, trovati nella corteccia premotoria ventrale del macaco (Gallese et al., 1996).

- Le *onde gamma* (circa 40 Hz), furono scoperte da Herbert Jasper e Andrews nel 1938. Queste hanno un'ampiezza compresa tra i 30 e 40 μV e il loro verificarsi è raro. Come le onde beta, sono localizzate in aree frontali e sono presenti quando siamo concentrati in compiti cognitivi elevati, soprattutto quelli che richiedono un'integrazione di informazioni provenienti da aree diverse. Spesso le onde gamma vengono studiate per confermare la presenza di patologie cerebrali (Kandel et al., 2003)

- Le *onde theta* (4-7 Hz), di ampiezza tra i 40 e 50 μV furono individuate da Wolter e Dovey nel 1944. Esse si rilevano tipicamente sulle regioni temporo-parietali e presumibilmente hanno origine nel talamo. Si osservano normalmente quando si è in uno stato di sonnolenza e all'inizio del sonno a onde lente, mentre se sono presenti durante la veglia rappresentano un segno di alterazione cerebrale (lo stesso discorso vale per le onde delta). Per questo sono state associate all'inconscio e a stati di meditazione profonda. Sono molto più presenti nell'infanzia rispetto all'età adulta e sono spesso associate anche ad altre frequenze (Serman et al., 1974). Ultimamente stanno acquisendo maggiore

interesse scientifico in quanto si è visto che sono associate a processi di memoria e apprendimento (Chauvette et al., 2012)

-Le *onde delta* (0,5-4 Hz) infine, scoperte da William Grey Walter nel 1936, sono quelle presenti nel massimo rilassamento muscolare e nel sonno più profondo, detto appunto a “onde lente”. In questa fase si ha la massima attività del sistema immunitario, dei processi rigenerativi e del rinnovamento cellulare (Başar-Eroğlu et al., 1992). La loro ampiezza va da 20 μV e può raggiungere fino a 100 μV .

Quando l'attività di interi aggregati di neuroni si sincronizza, per effetto della sommazione delle correnti, le onde elettriche diventano di maggiore ampiezza e si possono osservare brusche derivazioni dell'attività basale. Tale attività “parossistica” può essere normale, come per esempio nel caso di episodi che costituiscono i cosiddetti fusi del sonno, che durano 1-2 secondi e sono caratterizzati da onde di grande ampiezza, della frequenza di 7-15 Hz. Tuttavia, in alcuni casi, come nei pazienti epilettici, un'onda aguzza o a punta dell'EEG può anche essere indicativa della sede di un focolaio epilettico ad esempio (Engel et al., 1983).

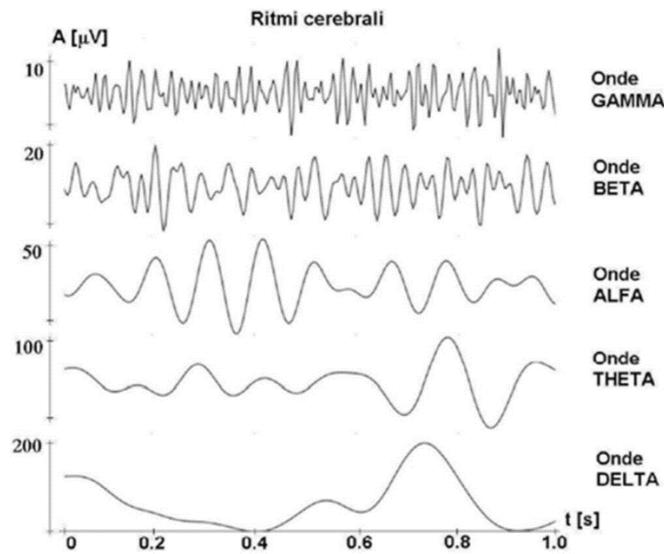


Fig. 6 Oscillazioni ad alta frequenza nei tracciati EEG intracranici (Tottolo, 2010)

2.4 Posizionamento degli elettrodi.

Per avere una registrazione EEG di alta qualità è importante controllare il corretto funzionamento degli elettrodi, che possono essere di diverso tipo: usa e getta (che usano un gel che facilita la conduzione), elettrodi a disco riutilizzabili (in acciaio, stagno, oro o argento), elettrodi a base di soluzione salina, elettrodi ad ago (che vengono impiantati sotto al cranio).

Il posizionamento degli elettrodi segue di solito l'impostazione convenzionale che alla fine degli anni '40 è stata sviluppata e raccomandata dalla Federazione internazionale delle Società di Elettroencefalografia e Neurofisiologia Clinica, chiamata configurazione 10-20. Questo sistema di solito prevede l'utilizzo di 19 elettrodi (8 sull'emisfero sinistro e 8 sull'emisfero destro più 3 centrali), più una massa (Jasper, 1958). Il sistema 10-20 è

chiamato così poiché utilizza specifici punti di riferimento anatomici che distano tra loro in una misura del 10% o del 20% dell'intera distanza tra due punti di riferimento chiamati "inion" (alla base dell'osso occipitale) e "nasion" (attaccatura superiore del naso). Gli elettrodi sono posizionati secondo 5 linee ideali (linea sagittale antero-posteriore, mediale e laterale; linea coronale frontale, centrale e parietale). Per indicare le posizioni degli elettrodi si usano una lettera e un numero (o una seconda lettera). Se l'elettrodo sarà posizionato su un'area frontale ad esempio, si indicherà con "F", "C" se sarà su un'area centrale, "T" temporale, "O" se sarà occipitale e "P" se sarà parietale. Per gli elettrodi posti sulla linea mediana si utilizza invece la lettera "Z". Gli elettrodi dispari sono disposti a sinistra e quelli pari a destra (figura 7). Spesso gli elettrodi del lobo dell'orecchio chiamati A1 e A2, collegati al lobo destro e sinistro, sono usati come elettrodi di riferimento (Nayak et al., 2004).

Col tempo lo standard si è esteso a 75 elettrodi, comprendendo ulteriori elettrodi in posizioni intermedie rispetto a quelli originali. Negli ultimi tempi il sistema si è ampliato ulteriormente, includendo oltre 300 posizioni standard.

L'insieme delle sedi dove vengono collocati gli elettrodi sullo scalpo viene detto *montaggio*. I montaggi possono essere costituiti da disposizioni *monopolari* nelle quali ciascun elettrodo registra l'attività elettrica in corrispondenza di un sito sullo scalpo (elettrodo attivo) rispetto a un sito lontano (elettrodo indifferente), come il lobo dell'orecchio o il centro dello scalpo. In questo modo si rileva il livello assoluto dell'attività elettrica che è sotto il sito attivo e viene usato soprattutto per misurare segnali provenienti da aree più profonde del cervello. Al contrario l'attività elettrica può essere registrata con riferimento a coppie di elettrodi posti sullo scalpo ed in questo caso entrambi gli elettrodi sono attivi. Questo è il caso del tipico montaggio *bipolare*, il cui

segnale sarà uguale al differenziale dell'attività dei due siti. In questo caso la misura rileverà dei segnali provenienti dagli strati più esterni della corteccia (Kandel et al., 2003). Una volta che gli elettrodi hanno acquisito i segnali, vi è la necessità di amplificarli e convertirli in digitale tramite appositi amplificatori.

La risoluzione del campionamento dipende dal numero di bit digitali usati per campionare il segnale. Nei sistemi più economici di solito si usano da 8 a 10 bit, fino ad arrivare a 24 bit per sistemi molto più avanzati e precisi. Un campionamento a 24 bit ci consente di registrare il segnale del campo complessivo e salvarlo con maggiore risoluzione. La larghezza di banda effettiva per i segnali EEG è limitata a circa 100 Hz. Questi dati vengono poi elaborati da software di elaborazione del segnale dedicati.

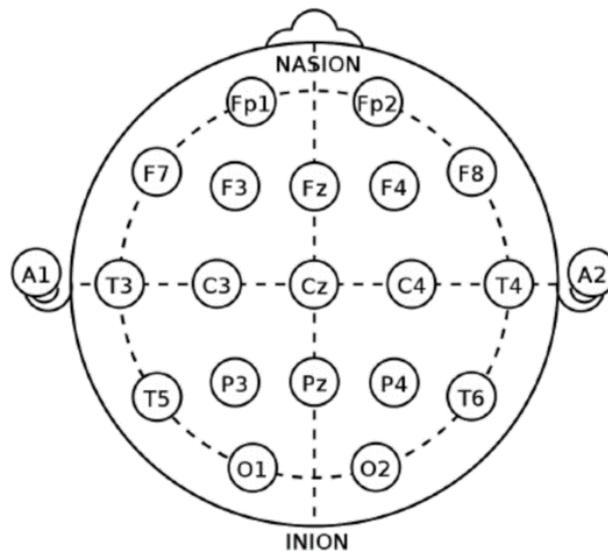


Fig. 7 Configurazione 10-20; Da: Researchgate.net (Mota-Rolim)

2.5 Analisi dei dati EEG

2.5.1 Il pre-processing

Tra le operazioni di base che si effettuano durante il processing dei dati EEG, vi sono il filtraggio e il *downsampling* (simile alla compressione). Quest'ultimo ci semplifica il lavoro dell'elaborazione dei dati poiché riduce i campioni registrati ma mantiene l'informazione necessaria. Il filtraggio, invece, si applica per analizzare poi solamente i dati che rientrano nel range di frequenze di interesse. È possibile applicare diversi tipi di filtraggio:

-Il filtro *Low-pass* permette di mantenere le frequenze basse sotto un certo valore e tagliare quelle al di sopra di questo.

-Il filtro *High-pass*, al contrario del precedente, conserva solo le frequenze al di sopra di un certo valore, mentre quelle inferiori vengono eliminate.

-Il filtro *Band-pass* combina i due precedenti filtri, tagliando via le frequenze che sono al di sotto e al di sopra di due valori, che saranno gli estremi del range di frequenze d'interesse. Il contrario del filtro *Band-Pass* è il filtro *Band-Cut* che rimuove quindi tutte le frequenze che sono all'interno di un range stabilito.

Il filtro *Notch* infine è un particolare tipo di filtro che rimuove una singola frequenza. È anche possibile usare una combinazione di più filtri *notch* in modo da rimuovere un particolare set di frequenze come, ad esempio, quelle relative al rumore elettrico, che in genere rientra in un range tra i 50Hz e 60Hz.

Come abbiamo detto, l'EEG ha una piccola ampiezza e presenta diversi disturbi di segnale causati, ad esempio, dal battito cardiaco, dai movimenti degli occhi, dall'attività muscolare e/o da altri disturbi ambientali. Per questo motivo, l'operazione successiva è

solitamente la pulizia del segnale EEG da tutti questi disturbi (detti *artefatti*) che hanno una fonte diversa da quella neurale.

Tra i vari metodi e algoritmi a disposizione per la corretta individuazione e reiezione degli artefatti, vi è l'*Independent Component Analysis* (ICA) che scompone il segnale in componenti indipendenti distinguendo così tra componenti di interesse, legate all'attività ritmica del cervello e al compito proposto al partecipante, e componenti di artefatti (e.g., movimento degli occhi, battito cardiaco...). Questi segnali hanno forme caratteristiche e sono identificate automaticamente (James & Gibson, 2003).

In questa fase iniziale può essere utile anche individuare e rimuovere i cosiddetti *bad channels*, ovvero tutti quegli elettrodi che registrano male. Un bad channel può verificarsi per diversi motivi, ad esempio perché l'elettrodo non ha una buona aderenza con lo scalpo oppure perché fa ponte con un altro elettrodo. I bad channels possono essere rimossi, oppure, in modalità più conservativa, è possibile eseguire delle operazioni di interpolazione dei dati così da sostituire il segnale con, ad esempio, la media di quello registrato degli elettrodi adiacenti. Un altro tipo di interpolazione, la *Spherical Splines* (Freedman & Tornig, 1981), invece, proietta le posizioni dei canali in una sfera unitaria che rappresenta lo scalpo. In seguito, calcola una matrice che descrive la relazione tra i buoni e i cattivi elettrodi e usa questo risultato per interpolare i dati dagli elettrodi malfunzionanti. Questa procedura è fondamentale soprattutto per le cuffie che contengono pochi elettrodi, più la cuffia che utilizziamo è ad alta densità e quindi con molti elettrodi, e meno sarà importante la rimozione dei bad channels, in quanto vi sarà un maggiore effetto compensatorio da parte degli altri elettrodi.

2.5.2 I Potenziali Evento-Correlati

Il Potenziale Evento-Correlato (Event Related Potential, ERP) è un segnale EEG che si registra in risposta ad uno stimolo (sia interno a noi che esterno). Quando uno stimolo raggiunge il cervello, attiva con un ordine e una temporizzazione ben precisa degli specifici siti corticali, e questo porta ad una sequenza definita di deflessioni nel tracciato EEG, che possono essere positive o negative. Sono proprio queste sequenze di deflessioni ad essere chiamate componenti ERP e rappresentano la somma dei potenziali postsinaptici (sia eccitatori che inibitori) sufficientemente attivati in maniera sincrona da essere rilevati dall'EEG. Gli ERPs sono utili soprattutto per descrivere il *corso temporale* dei processi cognitivi. Questi, dunque, rappresentano il substrato neurofisiologico dell'elaborazione delle informazioni in entrata e in uscita. Le componenti ERP possono essere di due tipi: componenti endogene ed esogene. Quelle esogene producono un'attivazione già nei primi 100 ms dopo la presentazione dello stimolo e variano in base alle sue caratteristiche fisiche. Quelle endogene invece producono picchi con latenza maggiore e rappresentano processi cognitivi più complessi, di tipo top down (Coles & Rugg, 1996). L'ERP è caratterizzato da alcune proprietà, quali: I) la *latenza* rispetto l'onset dello stimolo o della risposta di interesse, II) l'*ampiezza* della deflessione rispetto una condizione di riposo, e III) la *polarità*, che può essere positiva, "P" o negativa "N". Quest'ultima può dipendere ad esempio dalla posizione dell'elettrodo e da come si distribuisce il campo elettrico dalla sorgente che l'ha generato allo scalpo. Le componenti, dunque, sono indicate da P o N a seconda della polarità, seguite da un numero che è il corrispettivo della latenza.

Vediamo quali sono le principali componenti ERPs e le loro localizzazioni e correlazioni funzionali.

-**P100**: presenta un picco positivo che si verifica circa 50 ms dopo lo stimolo, se questo è uditivo, o 100 ms dopo, se invece è uno stimolo visivo. Questa componente, localizzata principalmente sulla corteccia visiva primaria (striata), rappresenta le funzioni attentive rivolte verso uno stimolo sensoriale e fornisce informazioni circa l'integrità del canale sensoriale che viene stimolato (Coles & Rugg, 1996).

-**N100**: è una deflessione negativa preceduta dall'onda P100, che ha una latenza lievemente più tardiva (tra i 150-200 ms per stimoli visivi e tra gli 80-120 ms per stimoli uditivi). La localizzazione della N100 è simile a quella della P100, ma la sua ampiezza, per quanto riguarda stimoli uditivi, raggiunge la sua massima estensione sull'elettrodo Cz, e per questo è anche definita "potenziale di vertice". Anche se la N100 è una componente esogena, può essere influenzata da processi endogeni, come quelli legati alla discriminazione degli stimoli e all'attenzione (Muller-Putz et al., 2003)

-**P200**: con una latenza di circa 200 ms è una deflessione positiva con caratteristiche simili alla P100 e alla N100, ma è anche correlata a funzioni più complesse quali attenzione selettiva e memoria a breve termine. Per quanto riguarda la P200 uditiva, essa condivide molte delle caratteristiche della N100. La localizzazione della P200 uditiva è simile alla N100, ma rispetto a questa è più estesa (meno circoscritta in Cz) e mostra la sua ampiezza massima sulle regioni frontali. Questa componente è molto influenzata dalle caratteristiche dello stimolo, che sono in grado di cambiarne la morfologia e l'ampiezza del picco (es. suono più basso o più alto). Per quanto riguarda gli stimoli visivi, la P200 raggiunge la sua ampiezza maggiore sulle regioni frontali, con una latenza che va dai 150 ai 275 ms (Coles & Rugg., 1996).

-**N200**: è una deflessione negativa che ha una grande variabilità soggettiva e si pensa abbia a che fare con la discriminazione degli stimoli, la scelta di un target e l'orientamento

della risposta. La N200 raggiunge un'ampiezza maggiore in corrispondenza della regione fronto-centrale (Patel, S. H., & Azzam, P. N. 2005).

Tra la N200 e la P300 vi è una sottocomponente negativa chiamata **Mismatch Negativity (MMN)**, con latenza variabile tra i 150-250 ms, che viene elicitata in corrispondenza di stimoli discordanti all'interno di una sequenza di stimoli comuni (Millan et al., 2003) La MMN quindi indica il rilevamento di un cambiamento all'interno di una serie di eventi omogenei. La sua ampiezza è direttamente proporzionale al grado di differenza tra lo stimolo standard e quello deviante e si pensa sia generata nella regione della corteccia uditiva primaria.

-P300: con un picco positivo e una latenza di circa 300 ms dallo stimolo, è una delle componenti più studiate. È di tipo endogeno e si manifesta in relazione a stimoli rari che vengono chiamati "target". È visibile soprattutto sulle aree mediane centro-parieto-occipitali e la sua ampiezza dipende direttamente da quanto lo stimolo è raro e dall'intervallo tra un target e l'altro. La sua latenza, invece, indica una compiuta discriminazione e il riconoscimento del target presentato, quindi è indice di processi legati all'attenzione selettiva allo stimolo.

La P300 può essere distinta in due sottocategorie: la P300a, che viene elicitata da uno stimolo completamente nuovo e raro, e si attiva a livello antero-frontale, e la P300b, che invece viene elicitata da uno stimolo conosciuto raro e si attiva a livello parietale (Coles & Rugg, 1996). Approfondirò successivamente quali funzioni rappresenta questa componente, nella sezione degli studi EEG su pazienti con disturbi dell'umore.

-N400: questa componente ha una latenza variabile che può oscillare dai 250 ai 500 ms. Si presenta in condizioni di "conflitto", quando ad esempio vi è un'incongruenza tra le

aspettative in un determinato contesto e uno stimolo target. La sua ampiezza varia da -5 a 5 microvolt. Possiamo osservare la sua presenza specialmente sulla zona centro-parietale e nel caso di stimoli visivi prevale un'attivazione dell'emisfero sinistro (Kutas et al., 2019).

-P600: presenta un picco positivo a circa 500 ms dalla presentazione dello stimolo e raggiunge il suo massimo attorno ai 600 ms. Appare principalmente sui lobi parietali e temporali, vicino l'area di Wernicke (Service et al., 2007). Rappresenta soprattutto due tipi di processi: i processi di memoria ma soprattutto quelli relativi al linguaggio. Può essere evocata da stimoli visivi e uditivi che contengono ad esempio errori grammaticali, sintattici o semantici, ma è evocata anche dall'ascolto di errori nella armonia musicale (Patel et al., 1998). Poiché la P600 compare quando ci sono anomalie nello stimolo presentato, è stata associata alla P300, e vi è l'ipotesi che possa essere anch'essa una componente elicitata da stimoli improbabili in maniera generale, quindi non solo linguistici (Luck, 2005).

Vediamo ora come estrapolare dall' EEG i potenziali ERPs.

2.5.3 Analisi del tempo

Le tecniche nel dominio del tempo spesso mirano a identificare la morfologia temporale di informazioni transitorie o stereotipate nelle serie temporali.

La metodologia più semplice per individuare gli ERP è basata su un calcolo della media di *epoche*, ovvero dei segmenti temporali di interesse dell'EEG. Le operazioni basilari che si possono fare in primis sono la selezione dei picchi e l'integrazione. Con la selezione dei picchi si va a determinare il valore minimo e massimo dei punti di un dato intervallo di tempo specifico (che di solito è in relazione ad un evento etichettato nei dati).

Altrimenti, per ottenere le caratteristiche del segmento si può andare ad eseguire una media della serie temporale, o integrarla su tutto o parte dell'intervallo di tempo. Questo metodo è chiamato *time-domain averaging* e consiste quindi nell'eseguire ripetute registrazioni EEG mentre viene somministrato uno stimolo con un certo ordine temporale prefissato. Queste registrazioni poi sono suddivise in epoche "time-locked" allo stimolo, e hanno quindi come riferimenti temporali l'inizio e la fine della presentazione dello stimolo, che per convenzione viene somministrato nell'istante zero: si ottengono così dei trial sincronizzati. In seguito si passa a fare la media di queste epoche. Così facendo si avranno una serie di trial sincronizzati le cui variazioni dell'attività cerebrale in risposta allo stimolo sono circoscritte negli stessi range temporali. La media risultante riduce il rumore non correlato allo stimolo e può rivelare la comune morfologia delle serie temporali tra le osservazioni. Il rumore si riduce poiché statisticamente, tra le variazioni casuali, alcune avranno segno positivo e altre negativo e tenderanno quindi ad annullarsi. Per il rumore non correlato, il rapporto segnale-rumore della media aumenta di un fattore \sqrt{K} , (dove K è il numero di osservazioni nella media) (Priestley, 1988). Applicando questa media aumenta l'affidabilità della stima delle caratteristiche. Le componenti che rimangono invece correlate allo stimolo, essendo sincronizzate e costanti ed avendo quindi la stessa polarità, si sommano in fase. Questo processo è particolarmente efficace per segnali stocastici in cui la variazione di interesse è di ampiezza notevolmente inferiore rispetto alle variazioni standard (come appunto nel caso degli ERPs nel segnale EEG) (Makeig & Onton, 2009).

Come con molti approcci di elaborazione di serie temporali, il metodo *time-domain averaging* presuppone che la serie temporale rimanga stazionaria, il che significa che i

parametri della distribuzione dei dati sottostante (ad esempio, media e varianza) non cambiano nel tempo.

Purtroppo, la tecnica dell'averaging non ci dà la massima affidabilità poiché molte volte gli ERP non hanno una fissa correlazione con lo stimolo che li evoca. Per diversi fattori potrebbe cambiare l'ampiezza e la latenza della risposta da un trial all'altro. Anche la stessa abituação allo stimolo, ad esempio, potrebbe influenzare le componenti ERPs (Mouraux & Iannetti, 2008). Inoltre, bisogna tenere in considerazione che, oltre ai segnali ERP, ci sono anche altri tipi di risposte EEG alle stimolazioni sensoriali, motorie e cognitive, in grado di portare a temporanee modulazioni in specifici range di frequenza dell'attività oscillatoria dell'EEG di fondo.

Quando abbiamo informazioni che si ripetono a intervalli regolari o semi-regolari, come nell'averaging, possiamo usare delle semplici trasformazioni per convertire le informazioni dal dominio del tempo al dominio della frequenza, che permettono di isolare le informazioni delle oscillazioni per il confronto all'interno delle frequenze oscillatorie presenti nelle serie temporali (Hamilton JD., 1994).

2.5.4 Analisi delle frequenze.

Uno dei vantaggi delle analisi di frequenza è che sono necessari meno dati per arrivare a delle conclusioni. Tuttavia, a differenza delle analisi nel dominio del tempo che permettono di avere una risoluzione nell'ordine di millisecondi, le analisi EEG basate nel dominio della frequenza hanno meno precisione temporale. Per questo motivo è consigliato usarle quando il tempo del test è limitato o quando per l'analisi da eseguire non è necessario sapere la precisa tempistica dell'attività correlata allo stimolo, ma piuttosto il generale stato mentale, affettivo o cognitivo del soggetto.

L'analisi delle frequenze permette di misurare la *desincronizzazione* o *sincronizzazione evento-correlata* (Event Related Desynchronization / Synchronization, ERD/ERS) e il *reset di fase evento-correlato* (Event Related Phase Resetting, ERPR). La funzionalità attribuita all'ERS e all'ERD è relativa alla banda di frequenza che viene presa in considerazione. Ad esempio, si è visto che la desincronizzazione del ritmo alpha è correlata a compiti di natura motoria e ad alcuni processi cognitivi e di solito è associata ad una maggiore attività dei sistemi talamo-corticali durante l'elaborazione delle informazioni. Diversi studi hanno notato, invece, come la sincronizzazione del ritmo alpha inizialmente sia associata ad uno stato di inibizione (Jensen & Mazaheri, 2010). Se osserviamo l'ERS e l'ERD nelle altre bande vediamo come queste assumono comportamenti e funzioni diverse. La sincronizzazione del ritmo beta ad esempio, induce un aumento dell'attività corticale subito dopo lo svolgimento di un compito motorio (questo fenomeno viene chiamato Post Movement Beta Synchronization, PMBS). L'ERS nel ritmo gamma invece sembra essere implicato nella sincronizzazione di processi corticali di alto livello in diverse aree del cervello. Si pensa quindi che abbia a che fare con i processi di coscienza, come l'integrazione multisensoriale, che portano ad avere un percepito cosciente e significativo (Klimesch et al., 1996).

Ciò che caratterizzano l'ERS e l'ERD, oltre la banda di frequenza e la distribuzione sullo scalpo, è la loro latenza all'inizio dell'evento, e i valori che assumono sono equivalenti alle variazioni di potenza rispetto un intervallo di riferimento, chiamato baseline.

Il Reset di Fase Evento-Correlato (*Event Related Phase Resetting, ERPR*), è stato invece associato ad un evento che elicitava una riorganizzazione o ripristino transitorio della fase delle oscillazioni dell'EEG di fondo. Se un evento porta a questo ripristino di fase dell'EEG di fondo, avremo come risultato delle oscillazioni che diventano

temporaneamente phase-locked, andando quindi a produrre delle deflessioni simili a quelle di un ERP e rilevabili dalla tecnica dell'averaging, che però non ci permetterà di distinguere se ci troviamo davanti ad un ERPR o un ERP.

Short Time Fourier Transform

Al fine di analizzare il segnale EEG nel dominio delle frequenze, è possibile applicare differenti algoritmi in grado di scomporre il segnale rappresentato nel dominio del tempo nelle frequenze da cui è costituito. Tra i più comuni, la Trasformata di Fourier (FT) consente di estrarre la composizione spettrale di un segnale $x(t)$, trasformandolo dal dominio del tempo al dominio della frequenza, considerando quindi l'onda complessa come la somma di armoniche superiori di un'onda sinusoidale. Poiché l'analisi effettuata dalla FT scompone un segnale generico in una somma infinita di sinusoidi di frequenze, ampiezze e fasi diverse, ci permette di vedere quanto di ogni frequenza è presente nel segnale.

Per ottenere una trasformata tempo-frequenza, la FT viene implementata per l'appunto con la *Short Time Fourier Transform*, STFT, che applica in tempo reale un potente algoritmo in grado di trasformare velocemente il segnale EEG scomponendolo ulteriormente in epoche sempre più piccole (con una durata prefissata di circa 1 o 2 secondi) all'interno delle quali il segnale viene assunto approssimativamente stazionario. La STFT, quindi, a differenza della FT ci permette di eseguire un'analisi delle frequenze localizzate anche nel tempo. Per fare questo viene scelta una funzione finestra $w(t)$ di larghezza $\Delta\tau$ che viene, di volta in volta, fatta scorrere di un tempo τ lungo il segnale. Viene calcolata la FT del segnale per uno specifico τ , all'interno della finestra, successivamente la finestra viene spostata di τ lungo l'asse dei tempi e un'altra FT viene

calcolata. Questa procedura viene ripetuta fino a coprire l'intero segnale, secondo la formula qui riportata:

$$STFT(\tau, f) = \int x(t) \cdot w(t - \tau) \cdot e^{-j2\pi f t} dt$$

dove $x(t)$ è il segnale originale. Come espresso dalla formula, per ogni tempo τ e per ogni frequenza f viene calcolato un nuovo coefficiente. In questo modo la STFT trasforma un segnale nel dominio dei tempi in una rappresentazione 2D tempo-frequenza come in Figura 8 (Gao & Yan, 2011).

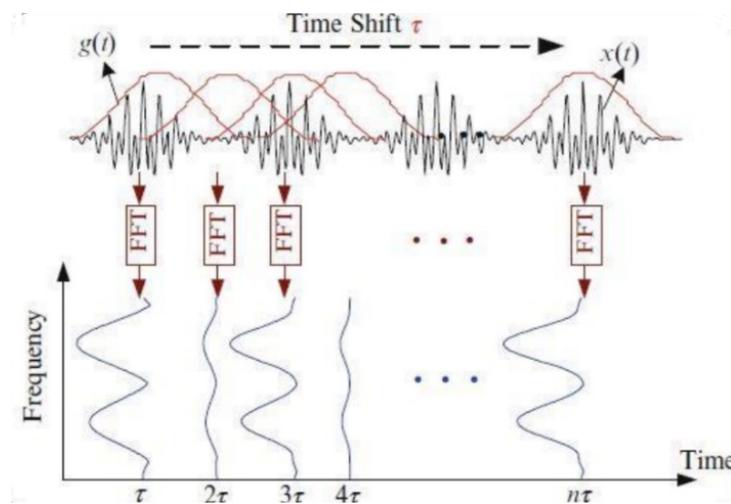


Fig.8 Illustrazione della STFT

Da: "From Fourier Transform to Wavelet Transform: A Historical Perspective" (Gao, Yan, 2011)

Il problema della STFT è che non ci permette, per il principio di indeterminazione di Heisenberg, di avere allo stesso tempo sia un'ottima risoluzione temporale sia una in frequenza, dato che utilizza una funzione finestra di larghezza fissa per l'intera analisi; pertanto accade che quando vogliamo aumentare la risoluzione nella frequenza questo avrà un costo nella risoluzione del tempo e viceversa (Mouraux & Iannetti, 2008). Nella STFT la lunghezza della finestra è scelta a priori e non può subire variazioni durante l'analisi. Per questo motivo la scelta della dimensione della finestra risulta essere un

parametro molto importante, in quanto da essa dipende l'accuratezza con cui si vogliono localizzare discontinuità e separare componenti frequenziali.

Quando si analizzano basse frequenze si può essere maggiormente interessati ad una elevata risoluzione in frequenza, mentre in generale si può accettare una minore risoluzione temporale, dato che oscillazioni a bassa frequenza si sviluppano su intervalli di tempo più lunghi. Al contrario, quando si analizzano alte frequenze, si può essere meno interessati ad una elevata risoluzione in frequenza, mentre diventa importante una maggiore risoluzione nel tempo, in quanto oscillazioni ad alta frequenza possono comparire transitoriamente su intervalli molto brevi (Roach & Mathalon, 2008). La STFT avrà dunque la stessa risoluzione sia per eventi con rapide evoluzioni (chiamate anomalies) e sia per eventi con una lenta evoluzione (trend). Quindi si ha il bisogno di ricorrere ad un'analisi che abbia una risoluzione variabile e che sia in grado di aumentare proporzionalmente la banda all'aumentare della frequenza (Roach & Mathalon, 2008).

Per risolvere questo problema e migliorare la risoluzione tempo-frequenza ci viene incontro la Trasformata di Wavelet continua (CWT).

La Trasformata di Wavelet continua

La CWT ci dà una rappresentazione multirisoluzione su diverse scale offrendo un compromesso ottimale tra la risoluzione nel tempo e la risoluzione nella frequenza, e risultando estremamente efficiente quando si ha a che fare con segnali non stazionari, come il segnale EEG. A differenza della STFT, le funzioni wavelet non sono sinusoidali, ma hanno un andamento asimmetrico e irregolare (Akin, 2002). Inoltre, la CWT non utilizza una funzione finestra di dimensione fissa, ma adotta finestre di dimensione

variabile. In tal modo viene garantita una buona risoluzione temporale del segnale ad alte frequenze e una buona risoluzione in frequenza a basse frequenze.

Quindi, se esaminiamo le basse frequenze, la CWT usa una finestra ampia, fornendo una bassa risoluzione temporale ma un'alta risoluzione in frequenza. Al contrario, se dobbiamo valutare le alte frequenze, la CWT utilizza una finestra stretta, con conseguente alta risoluzione temporale e bassa risoluzione in frequenza. In questo modo la CWT ci sarà utile soprattutto nello studio dell'elaborazione di segnali più "naturali", costituiti da una grande variabilità, come nel caso delle immagini, costituite da uno sfondo che viene elaborato con basse frequenze (trend) e da bordi e discontinuità, elaborati con le alte frequenze (anomalies), che seppure di piccola banda hanno un alto contenuto di informazioni (Gao & Yan, 2011).

Per ottenere un'analisi con risoluzione variabile, occorre far sì che all'aumentare della frequenza, aumenti la banda Δf in modo proporzionale. Per fare questo ci viene incontro una proprietà fondamentale della Trasformata di Fourier: comprimendo una funzione nel tempo si ottiene un'espansione in frequenza (Gao, 2011). Matematicamente questa proprietà si esprime così:

$$F \{x(t/s)\} = |s| \cdot X(sf)$$

dove $F \{x(t/s)\}$ è la Trasformata di Fourier del segnale $x(t/s)$. Partendo da questa formula, si sviluppa l'idea di eseguire un'operazione di scalamento (cioè di dilatazione o contrazione), trasladando lungo l'asse dei tempi un'unica funzione prototipo $\psi(t)$, detta wavelet madre:

$$\psi_{\tau,s}(t) = \frac{1}{\sqrt{|s|}} \psi\left(\frac{t-\tau}{s}\right)$$

Il parametro τ indica la posizione della funzione wavelet lungo il segnale, il parametro s è invece il fattore di scala: $s < 1$ corrisponde a una contrazione della wavelet madre, mentre $s > 1$ coincide con una dilatazione della wavelet madre. La moltiplicazione per $1/\sqrt{|s|}$ serve a garantire che ogni versione scalata della wavelet abbia stesso contenuto energetico. Quindi con la trasformata di wavelet il segnale verrà scomposto iterativamente e a risoluzioni diverse, in una famiglia di funzioni che saranno la versione scalata e traslata della wavelet madre (Valens, 1999).

Esistono infine, una grande varietà di funzioni wavelet, con forme e proprietà differenti, che possono adattarsi meglio alle caratteristiche del segnale che si vuole studiare (Akin, 2002).

2.6 I Microstati EEG.

I pionieri dello studio dei microstati furono Dietrich Lehmann insieme ai suoi collaboratori all'Institute for Brain-Mind Research, all'Università di Zurigo tra il 1971 e il 1987.

I microstati sono configurazioni topografiche transienti quasi-stabili dell'attività elettrica rilevata dall'array EEG multielettrodo. Ciascun microstato rimane stabile per un intervallo di tempo compreso tra 60-120 ms prima di lasciare spazio ad una nuova configurazione topografica. Selezionando le posizioni dei potenziali massimi e minimi sull'array di elettrodi, Lehmann e i suoi colleghi notarono che questi punti estremi rimangono nella stessa posizione di elettrodi per un certo periodo di tempo e poi passano rapidamente a una nuova disposizione, dove rimangono di nuovo stabili. Tuttavia, durante ogni periodo stabile, possono accadere delle inversioni della polarità di questi valori estremi, massimi e minimi, e può variare la forza di attivazione. Questa inversione

di polarità segue la frequenza dominante dell'oscillazione EEG. Per questo motivo, anche se la topografia rimane fissa, i microstati sono detti “quasi-stabili” (Van de Ville et al., 2010). Questi vengono registrati in uno stato a riposo, ma si possono registrare anche in funzione di un task (event-related microstates). I microstati rifletterebero uno stato funzionale del cervello, l’attivazione più basilare dei processi cognitivi (Koenig et al., 1999).

A prima vista, le mappe delle attività elettriche spontanee sembrano avere un andamento disorganizzato e molto variabile. Tuttavia, se prendiamo in riferimento dei brevissimi segmenti temporali vediamo che ci sono alcune configurazioni topografiche che prevalgono.

Lehmann definì così i microstati: "Le configurazioni transienti del campo elettrico del cervello sono manifestazioni dello stato funzionale globale momentaneo del cervello. Le configurazioni del campo tendono a persistere per un intervallo di tempo inferiore al secondo e si concentrano all'interno di poche classi di configurazioni non sovrapposte nel tempo. Le diverse configurazioni devono essere state causate da diversi network neurali attivi, e quindi diversi microstati presumibilmente implementano funzioni diverse” (Koenig et al., 2002)

Le configurazioni topografiche dell’attività cerebrale sono riconducibili principalmente a 4 classi di microstati (A, B, C, D) visibili in figura 9, corrispondenti ai seguenti pattern topografici:

A: destra-frontale e sinistra-posteriore

B: sinistra-frontale e destra-posteriore

C: frontale e occipitale

D: in gran parte frontale e mediale e un po’ meno occipitale rispetto al cluster

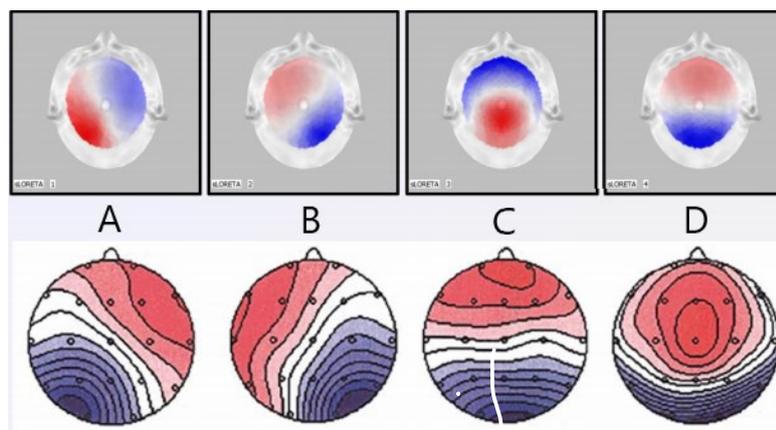


Fig.9 Le 4 principali classi di microstati
 Da: Standardized Low-Resolution Brain Electromagnetic Tomography (Sloreta)
 (Pascual-Marqui et al, 2014).

In diversi studi viene clusterizzata anche una quinta principale topografia (E), che coinvolge le regioni parietali e occipitali.

Le dinamiche temporali dei processi cerebrali coinvolti nei microstati richiamano diversi concetti teorici che sostengono che la cognizione cosciente è un processo discontinuo e suddiviso in una serie di intervalli stabili o “cornici percettive” (Efron, 1970). Nel 1890, ad esempio, William James ha postulato che il flusso di coscienza non è continuo ma è suddivisibile in una serie di stati mentali o “impulsi di coscienza”. Ampliando questo concetto, nel 2003 Dehaene e Changeux hanno ideato il modello dello *spazio di lavoro neuronale*: questo afferma che i neuroni di più aree cerebrali del cosiddetto spazio di lavoro si attivano sincronicamente e spontaneamente formando dei modelli spaziotemporali discreti di attività globale. Un modello di attività si verifica in un dato momento prevalendo su tutti gli altri, passando ad altre configurazioni attraverso delle nette transizioni, quindi in una dinamica seriale. Modelli simili sono stati proposti anche da Baars e colleghi (Baars et al., 1997; 2002).

È in accordo a queste teorie che Dietrich Lehmann chiama i microstati “atomi del pensiero”, rappresentandoli come i mattoni fondamentali della coscienza. In questa visione, dunque, i microstati sarebbero i correlati elettrofisiologici di un processo di integrazione globale e “cosciente”, la parte più elementare dei contenuti della coscienza e rappresenterebbero dei segmenti temporali caratterizzati da una distinta sincronizzazione inter-elettrodo (Changeux & Michel, 2004; Betzel et al., 2012, Chu et al., 2012).

Le transizioni dei microstati non avvengono in modo casuale ma seguono una certa organizzazione temporale e strutturale (Van de Ville et al., 2010). Questo è stato visto attraverso diversi studi che hanno indagato le probabilità di transizione e che hanno chiaramente mostrato la non casualità di queste transizioni (Lehmann et al., 2005; Wackerman et al., 1993). Si è visto che nei pazienti con schizofrenia quest’ordine è alterato, mentre è del tutto casuale solo nei pazienti con Alzheimer (Nishida et al., 2013). Questo ci fa capire come l’ordine temporale dei diversi stati cerebrali è importante per garantire una corretta elaborazione degli stimoli in arrivo ed una adeguata elaborazione cognitiva cosciente.

Oltre all’ordine sequenziale, è interessante vedere che anche la durata dei microstati può rappresentare un marcatore importante per diverse malattie neuropsichiatriche (vedremo gli studi dei microstati nei disturbi dell’umore).

2.6.1 Analisi dei Microstati

Koenig e Lehmann hanno fissato uno standard per la creazione di classi o configurazioni EEG medie ricorrenti. Una volta raccolti tutti i dati EEG, viene scelto un segmento EEG "prototipo", con il quale confrontare tutti gli altri microstati raccolti. Così ha inizio il processo di media.

La varianza ottenuta da questo prototipo viene calcolata per essere aggiunta a una classe già esistente o per crearne una separata. In questo processo la polarità delle mappe viene trascurata. Dopo che le configurazioni simili sono state raggruppate insieme, questo processo di selezione e confronto del prototipo viene reiterato più volte così da avere una misura più precisa (Pascual-Marqui et al., 1995).

Pascual-Marqui e colleghi nel 1995 hanno studiato un approccio statistico che considera direttamente la topografia dell'intera mappa anziché prendere solo la posizione degli estremi come riferimento. In questo metodo viene fatta un'analisi dei cluster *k-mean*, che raggruppa le mappe che hanno un'alta correlazione spaziale e seleziona la topografia che spiega meglio la varianza in ogni cluster. Questa procedura assegna le mappe individuate solamente a poche classi (cluster). L'individuazione dei microstati viene eseguita post-hoc partendo da questi cluster di mappe ricavati. Vi sono anche altri tipi di approcci, come quello probabilistico che utilizza la Fuzzy C-Means (dove ogni dato osservato può appartenere a più di un cluster), con la successiva assegnazione dei microstati (Dinov & Leech, 2017). Le mappe ottenute vengono applicate ai dati EEG di ogni soggetto per definire i microstati e da qui possiamo confrontare diversi parametri temporali tra le condizioni sperimentali. I parametri calcolati dei microstati sono (e.g., Lehman et al., 1987; Michel & Koenig, 2018; Khanna et al., 2015):

- la *durata media* della stabilità di un microstato;

- l'*occorrenza*, ovvero la frequenza di ogni microstato indipendentemente dalla sua durata;
- la "*copertura*", ovvero la frazione del tempo totale di registrazione in cui un microstato è dominante;
- la *varianza globale* spiegata da un microstato;
- la *probabilità di transizione* da un certo microstato ad un altro.

Microstati: EEG e fMRI

Per quanto riguarda la localizzazione spaziale, per determinare al meglio le regioni cerebrali alla base dei microstati, diversi studi hanno usato in combinazione EEG e fMRI, cercando di misurare l'associazione tra le fluttuazioni di potenza della frequenza di attività EEG e i segnali BOLD ottenuti dalla fMRI (e.g., Laufs et al., 2008; Michel e He, 2011; Mulert, 2013; Rosenkranz e Lemieux, 2010).

Questi studi hanno osservato che i microstati possono essere considerati i correlati elettrofisiologici dei resting-state networks (RSN) rilevati dalla fMRI, che rappresentano delle reti di connettività funzionale del cervello allo stato di riposo. I rapidi cambiamenti che osserviamo nei microstati EEG, quindi, correlano significativamente con le risposte emodinamiche nei RSN (Damoiseaux et al., 2006).

Attraverso studi che hanno condotto misurazioni ripetute, sono state osservate le seguenti correlazioni: il microstato A sarebbe correlato con l'attivazione BOLD negativa nel lobo temporale bilaterale superiore e medio, mentre il microstato B con l'attivazione BOLD negativa nella corteccia occipitale bilaterale. Il microstato C sarebbe correlato con un'attivazione BOLD positiva nella corteccia cingolata anteriore dorsale, nelle corteccie frontali inferiori bilaterali e nell'area insulare destra. Il microstato D con l'attivazione

BOLD negativa nelle aree dorsali e ventrali della corteccia frontale e parietale destra. (Bruns et al., 2000; Mantini et al., 2007). Si è visto, inoltre, che ognuna di queste mappe è correlata ad un particolare stato funzionale, il microstato A ad esempio è coinvolto nelle funzioni uditive, il microstato B nelle funzioni visive, il microstato C nei network di salienza e il microstato D nei network dell'attenzione (Yuan et al., 2012). Tuttavia questi significati funzionali assegnati ai diversi RSN rimangono ancora delle interpretazioni che aspettano di essere validate.

2.7 Studi EEG e Disturbi dell'Umore

Studi ERPs su pazienti con disturbi dell'umore.

Storicamente, i disturbi dell'umore sono stati studiati prendendo in considerazione i sintomi che causavano, quindi con un approccio prettamente comportamentale. Con lo sviluppo delle tecniche di neuroimaging, è stato possibile approfondire l'indagine dei substrati neurali di questi disturbi con la speranza di trovare dei biomarkers (caratteristiche che sono oggettivamente misurate e valutate come indicatori di normali o patologici processi biologici o delle risposte farmacologiche agli interventi terapeutici) correlati a queste patologie (e.g. Group et al., 2001).

Recentemente, si è assistito ad un aumento degli studi che hanno applicato la tecnica dell'EEG sia per studiare i meccanismi biologici legati all'umore patologico sia per approfondire i substrati dei deficit cognitivi ad esso associati (Murphy & Sahakian, 2001)

Un comune paradigma usato per studiare come differiscono gli ERPs tra soggetti con disturbi dell'umore e quelli sani è quello dell'oddball (Kano et al., 1992; Koles et al., 1994). La registrazione EEG viene effettuata mentre al soggetto vengono presentati stimoli visivi (su uno schermo) o uditivi (in cuffie). Nel caso della presentazione

uditiva, ad esempio, il soggetto ascolta ripetutamente un suono di base con dei parametri standard, alternato randomicamente a un suono differente, definito “target”. La presentazione di quest’ultimo suono è molto meno frequente di quello standard e questo fa sì che, rappresentando un evento sensoriale inusuale, sia in grado di evocare una P300. Alcuni studi suggeriscono che la P300 indicizzi un processo di confronto nel cervello tra un modello neuronale conosciuto e quello nuovo in arrivo (Donchin, 1980). Si ipotizza, inoltre, che l’ampiezza della P300 rifletta la capacità di allocare una quantità sufficiente di risorse, come accade nel processo di aggiornamento del contesto o nella memorizzazione (Ford, 1996). La latenza della P300 può invece indicare la velocità di elaborazione delle informazioni o del tempo impiegato per categorizzare uno stimolo poco frequente (Kutas et al., 1977).

Diversi studi hanno confrontato la P300 fra pazienti affetti da Depressione Maggiore o Bipolare e soggetti sani (Gerez & Tello 1992; Souza et al., 1995; St Clair & Blackwood, 1991). In uno studio di Muir e colleghi (1991), ad esempio, sono stati esaminati 88 pazienti bipolari, 46 depressi, 96 schizofrenici e 213 controlli sani. A seguito di un oddball task, i risultati hanno mostrato come, rispetto ai controlli, la latenza della P300 era significativamente più tardiva nei pazienti depressi, ma ancor di più in quelli bipolari e schizofrenici. Una possibile influenza dei farmaci nella latenza della P300 è stata esclusa, in quanto questa è stata riscontrata anche in pazienti che non seguivano una terapia farmacologica.

Inoltre è stato visto che l’ampiezza della P300 nei pazienti con disturbi dell’umore è ridotta, e si è ipotizzato che questa rifletta il processo di allocazione delle risorse (come i processi di aggiornamento del contesto e le capacità mnestiche), che nei depressi si sono viste ridotte (O’donnell et al., 2007). La latenza della P300 invece è stata attribuita alla

velocità di elaborazione delle informazioni o al tempo richiesto per categorizzare uno stimolo inusuale (Kutas et al, 1977). Queste osservazioni rispecchiano le constatazioni in letteratura sulle anomalie cognitive legate all'elaborazione delle informazioni da parte dei soggetti con disturbi dell'umore. Le anomalie della P300 nei pazienti bipolari potrebbero essere correlate ai cambiamenti funzionali e strutturali del loro cervello, viste tramite strumenti come sLORETA (versione più avanzata e precisa di LORETA) e con EEG+fMRI. Le regioni coinvolte in questi cambiamenti (temporali e parietali), implicate nel linguaggio e nell'udito, potrebbero essere responsabili della riduzione d'ampiezza di P300 (O'Donnell et al., 2004).

Anche in un altro studio di Lina Zhou e colleghi, che ha selezionato solo pazienti con depressione e li ha confrontati con un gruppo di controllo, è risultata un'ampiezza ridotta e una latenza maggiore della P300, rispetto ai soggetti sani. (Zhou et al., 2019). In questo studio sono state esaminate anche la N100 e la P200. Per quanto riguarda la N100 non sono state viste significative differenze tra i due gruppi, mentre la P200 ha mostrato una latenza maggiore nel gruppo dei pazienti depressi.

Tuttavia, riguardo le differenze della N100 tra pazienti depressi e soggetti sani, uno studio precedente di Greimel e colleghi ha rivelato che negli adolescenti con depressione la latenza della N100 era maggiore rispetto a quella di soggetti sani in risposta a stimoli standard (Greimel et al., 2015; Urretavizcaya et al., 2003). Secondo i ricercatori, questo rifletterebbe l'esistenza di anomalie nelle basi neurobiologiche dell'attenzione selettiva, soprattutto per quanto riguarda l'elaborazione di primo livello delle informazioni uditive. Sempre in questo studio è stata anche esaminata la P200, che è risultata avere una latenza significativamente maggiore rispetto ai soggetti sani (come in accordo al precedente lavoro di Zhou) specialmente sul lobo frontale. Da queste osservazioni hanno postulato

una correlazione positiva tra la maggiore latenza della P200 in risposta a stimoli target e il grado di funzionalità dei processi d'inibizione.

Inoltre si è vista nei pazienti depressi una riduzione delle ampiezze di P200 e P300 e una riduzione dell'attività del lobo prefrontale bilaterale, del lobo parietale destro, del temporale, dell'insula e del sistema limbico. Studi di fMRI suggeriscono che l'insula sia associata ai sintomi somatici della depressione (Avery et al, 2013), mentre il lobo prefrontale e temporale sono associati al grado di severità della depressione, soprattutto il giro precentrale e il giro superiore temporale destro (Kumar et al., 1998; Taki et al., 2005). Diversi ricercatori hanno identificato che queste anomalie erano legate ad un'asimmetria emisferica funzionale e strutturale. In particolare, hanno mostrato come una disfunzione dell'emisfero destro e una disfunzione bilaterale nel lobo prefrontale possano giocare un ruolo importante nella patogenesi della depressione (Bruder et al. 1998).

Grazie anche a queste osservazioni, il ricercatore David Hecht ha concluso che l'emisfero destro sia legato all'auto-riflessione e sia coinvolto nell'elaborazione di emozioni e pensieri negativi. Le disfunzioni associate a questo possono portare quindi alla tendenza delle persone depresse a chiudersi in sé stesse, a focalizzare l'attenzione solo verso l'interno e ad escludere il mondo esterno (Hecht, 2010). Nei pazienti con Disturbo Bipolare si è vista un'iperattivazione dell'emisfero destro, e questo ha portato alcuni studiosi ad ipotizzare che la creatività artistica che i pazienti bipolari possono avere nelle fasi di mania possa essere attribuita anche a questa iperattivazione (Rothenberg, 2001).

Infine, come già accennato, gli studi EEG sono stati utili ad approfondire il rapporto tra sonno e disturbi dell'umore. A tal proposito vediamo il seguente studio in seguito.

Studio EEG su pazienti con DDM trattati con Deprivazione del Sonno.

In uno studio di Landsness e colleghi (2011) si è valutato tramite EEG ad alta densità (hdEEG), l'effetto antidepressivo della deprivazione del sonno a onde lente. La tecnica della Deprivazione del Sonno a Onde Lente (SWD) consiste in una deprivazione selettiva della Slow Wave Activity (SWA), corrispondente al 3° e 4° stadio del sonno e caratterizzata da una frequenza media dell'attività cerebrale di circa 2 Hz. Dato che nella depressione le anomalie delle onde lente del sonno rappresentano uno dei biomarker caratteristici, in questo studio si è partiti dall'ipotesi che i miglioramenti dei sintomi depressivi dovuti alla deprivazione del sonno potessero essere dovuti ad una regolarizzazione di queste onde (Landsness et al., 2009).

Sono stati selezionati 17 soggetti con diagnosi di Depressione Maggiore che non assumevano farmaci e che dovevano dormire in una camera insonorizzata mentre in tempo reale erano monitorati tramite hdEEG. Le registrazioni avvenivano in tre notti: la prima notte, rappresentante la condizione di "baseline", dormivano normalmente mentre venivano monitorati tramite polisonnografia, la seconda prevedeva l'intervento della SWD e la terza notte era quella di recupero. Nella notte con SWD, non appena i soggetti entravano nel sonno profondo, degli altoparlanti presenti nella stanza emettevano un suono che sopprimeva le onde lente senza destare i soggetti. Attraverso alcuni test come le scale di valutazione self report "Inventory of depressive symptomatology" (IDS-SR) e dopo aver ottenuto analisi statistiche significative, i ricercatori hanno potuto constatare che, confrontando l'attività delle onde lente (SWA) dell'ultima notte di recupero rispetto la baseline, vi era una maggiore dissipazione di queste onde nel cluster fronto-centrale e che questa era correlata ai miglioramenti dei sintomi depressivi. Inoltre, chi fra i partecipanti aveva avuto un sonno REM più corto nella notte con SWD, mostrava una

riduzione più marcata dei sintomi depressivi rispetto agli altri, confermando il ruolo e l'azione soppressiva del sonno REM di molti antidepressivi (e.g., Vogel, 1983). Inoltre, anche l'effetto omeostatico di rimbalzo della SWA durante la notte di recupero è stato significativamente correlato con i miglioramenti dei sintomi e può riflettere una regolarizzazione delle anomalie prefrontali. Questa, come ricerche simili, evidenziano i risultati che si possono trarre dall'hdEEG nell'indagare i cambiamenti dell'attività cerebrale nelle diverse regioni e suggerisce come la SD e la SWD possono aiutare a capire meglio la fisiopatologia della depressione e migliorarne i sintomi.

Ritmi EEG nei disturbi dell'umore.

L'individuazione tramite EEG di biomarker dei disturbi dell'umore è stata tentata anche studiando l'andamento delle diverse bande di frequenza. In un recente studio di correlazioni tra bande e depressione, si è visto, ad esempio, che la banda alfa, che riflette uno stato di rilassamento del cervello, era maggiore nell'emisfero sinistro dei depressi rispetto a soggetti sani, mentre le onde beta erano ridotte (Lee et al., 2018).

L'emisfero sinistro frontale in genere è associato ai comportamenti di avvicinamento, mentre l'emisfero destro frontale al contrario, potrebbe essere coinvolto nei comportamenti di ritiro (Coan and Allen, 2004). Poiché il ritmo alfa è correlato ad una bassa attivazione cerebrale, l'aumento della frequenza del ritmo alfa nell'emisfero sinistro (specialmente in aree frontali) dei soggetti depressi potrebbe essere collegato alla mancanza di motivazione nei comportamenti di avvicinamento (Coan and Allen, 2004; Davidson, 1995). Anche nei soggetti bipolari si assiste ad una riduzione generale del ritmo alfa rispetto ai soggetti sani, ma al contrario dei depressi, in questi pazienti vediamo un

aumento di comportamenti di avvicinamento, e il disequilibrio nell'attività alfa potrebbe in seguito sfociare nelle fasi depressive (Nusslock et al., 2018).

In uno studio di Dolsen et al. (2017) invece, gli autori hanno monitorato tramite polisonnografia un gruppo di 84 soggetti con depressione, e i risultati hanno mostrato che vi era significativo iperarousal durante il sonno nei pazienti con ideazione suicidaria. In questi pazienti vi era una maggiore attività del ritmo alfa e una ridotta attività del ritmo delta rispetto quelli senza ideazione suicidaria (Dolsen et al., 2017).

Riguardo la banda gamma invece, una revisione di Fitzgerald et al. nel 2018 ha riportato un aumento di potenza nei depressi rispetto ai controlli e ha concluso che questa banda potrebbe essere correlata agli sbalzi d'umore.

In un importante studio condotto da Grin-Yatsenko et al. del 2010 che era composto da 111 depressi e 526 soggetti sani, si è trovata nei soggetti depressi una maggiore attività della banda theta (legata all'elaborazione emotiva), beta (legata all'aspettativa), e alfa, nelle aree occipitali e parietali del cervello. La maggiore attività theta e alpha riscontrata in queste aree nei pazienti depressi, può riflettere una riduzione dell'attività corticale delle aree occipitali e temporali, con conseguenti deficit di memoria e di elaborazione delle informazioni sensoriali, mentre un diffuso aumento del ritmo beta potrebbe essere collegato ai sintomi ansiosi correlati all'esordio dei disturbi dell'umore (Grin-Yatsenko et al., 2010).

2.7.1) I Microstati EEG e i disturbi dell'umore.

Vedremo in questo paragrafo conclusivo del capitolo, alcune ricerche sui microstati studiati in pazienti con DDM e Disturbo Bipolare.

Come è stato detto, le anomalie dei parametri dei microstati visti in precedenza, vengono sempre più studiate per individuare dei biomarcatori per le patologie neuropsichiatriche.

Le anomalie funzionali dei network cerebrali su larga scala trovate nei soggetti depressi coinvolgono i circuiti della ricompensa, localizzati principalmente nel nucleo striato ventrale (Satterthwaite et al, 2015) e l'ipoconnettività del network frontoparietale (Kaiser et al, 2015), e di quello cingolo-opercolare (Wu et al., 2016). In più è stata vista anche un'iperconnettività del Default Mode Network (DMN) implicato nell'auto-focalizzazione e nell'elaborazione di ricordi o pensieri autoreferenziali (Greicius et al., 2007), e un'iperconnettività dell'amigdala con i network di salienza emotiva (Price & Drevets, 2010; Hamilton et al., 2013)

Per quanto riguarda il DDM, un'interessante e recente ricerca ha confrontato l'EEG di tre gruppi di persone: un gruppo di 65 pazienti con depressione in corso, 30 con DDM in fase di remissione (rDDM) e un gruppo di controllo di 79 persone sane (Murphy et al. 2020).

I soggetti con DDM dovevano aver ricevuto una diagnosi secondo la Structured Clinical Interview per il DSM IV (SCID) e non aver assunto farmaci per le due settimane precedenti (sei per velafaxina). Per i partecipanti con rDDM invece le condizioni necessarie erano l'aver avuto un episodio depressivo negli ultimi 5 anni e di essere in remissione nelle ultime 8 settimane e di non assumere farmaci. Inoltre, ai i partecipanti è stato autosomministrato il Beck Depression Inventory II (BDI-II) per valutare il livello della depressione percepita (Beck et al., 1996). È stato utilizzato un sistema EEG ad alta densità a 129 canali con una frequenza di campionamento a 250 Hz e con le impedenze

al di sotto dei $100\text{k}\Omega$, e si è registrata l'attività cerebrale dei partecipanti per otto minuti in stato di riposo, divisi in segmenti di un minuto, quattro segmenti con gli occhi aperti e quattro con gli occhi chiusi (sono stati analizzati solo i dati di quest'ultima condizione). Per rimuovere gli artefatti, quali ammiccamenti e quelli legati all'elettrocardiogramma, è stata utilizzata un'analisi per componenti indipendenti (ICA). Per l'analisi dei microstati è stato utilizzato il software CARTOOL. I ricercatori hanno così calcolato per ogni partecipante la media della Potenza Globale di Campo (GFP), che corrisponde alla deviazione standard dalla media di tutti i potenziali misurati tra gli elettrodi in un dato momento (Brunet et al., 2011). Per segmentare i microstati poi, è stato ristretto il range di frequenza di selezione dei dati (downsampling), includendo solo i punti dove il GFP aveva il suo massimo livello locale. Poiché le transizioni fra i microstati avvengono di solito quando il GFP è al minimo locale, questo downsampling non ha avuto un impatto significativo nella segmentazione dei microstati (Murray et al., 2008). Questi dati in seguito, sono stati spazialmente filtrati per migliorare il rapporto segnale-rumore. Dopodiché è stata applicata un'analisi cluster k-means che, come abbiamo detto, è insensibile alla polarità, con k che va da 1 a 12. A questi 12 cluster è stato poi applicato un meta-criterio in grado di predire il valore mediano di sei diverse funzioni in modo da ottenere un numero ottimale di microstati (Charrad et al., 2014; Brechet et al., 2019). Per il fitting dei microstati si è scelta poi, per ogni punto temporale dei dati originali, la mappa dei microstati dei soggetti che più si avvicinava alla topografia di voltaggio insensibile alla polarità. Sono stati analizzati tre parametri: l'occorrenza, la proporzione e la durata. Per l'analisi delle transizioni osservate tra i microstati è stata calcolata una matrice di Markov (Gärtner et al., 2015).

Per le analisi statistiche è stato utilizzato MATLAB. Per valutare le differenze di gruppo nei diversi parametri dei microstati (proporzione, durata e occorrenza), è stata eseguita un'ANOVA a una via e poi è stata applicata la correzione Bonferroni per i cinque microstati confrontati. I test post-hoc sono stati eseguiti utilizzando il test di Tukey (HSD). Il coefficiente di correlazione di Spearman è stato utilizzato per analizzare le associazioni tra i parametri dei microstati e i punteggi dei sintomi lì dove i microstati hanno mostrato differenze tra i gruppi, e infine è stato calcolato il test di Wilcoxon per valutare gli eventuali effetti della terapia farmacologica assunta.

Per determinare i correlati spaziali di questi microstati, è stato utilizzato l'algoritmo sLORETA. Nello specifico, per analizzare al meglio la variabilità tra ogni microstato ci si è concentrati sulle regioni cerebrali che erano più fortemente associate ad ogni microstato e che erano attivate maggiormente durante le transizioni tra un microstato e l'altro. La modellazione della fonte è stata eseguita sulle mappe template (prototipo) dei microstati. In seguito, per confrontare le diverse localizzazioni tra i microstati, le varie topografie corticali sono state normalizzate. Successivamente, ogni voxel è stato assegnato al microstato per il quale aveva il valore di corrente normalizzato maggiore.

La registrazione dell'EEG e la sua suddivisione in microstati ha prodotto 5 topografie coerenti in tutti e tre i gruppi. I gruppi con DDM e rDDM hanno prodotto insiemi simili di microstati, come quelli visti in precedenza (i quattro canonici A, B, C, D più il microstato E).

La grandezza della correlazione spaziale delle topografie tra i gruppi ha avuto un valore compreso tra 0.889 (per il confronto della mappa D tra gruppo di controllo e gruppo con DDM) e 0.997 (per il confronto della mappa A tra gruppo di controllo e gruppo con rMDD).

I correlati spaziali dei microstati ottenuti in questa registrazione di 8 minuti, non sembravano essere molto simili ai RSN dell'fMRI. Lo studio ha rilevato che: il microstato A sembrava coinvolgere l'insula sinistra, la corteccia cingolata anteriore, e la corteccia occipitale; il microstato B coinvolgeva invece l'insula destra, la corteccia cingolata posteriore, e la corteccia temporale; il microstato C coinvolgeva il precuneo, la corteccia occipitale e la corteccia postcentrale; il microstato D coinvolgeva il lobo parietale e la corteccia insulare sinistra; e infine, il microstato E coinvolgeva le cortecce temporali, insulari e parietali.

Da questo studio è emerso che la durata, la proporzione e la frequenza dei microstati erano alterati nel gruppo con DDM e in quello con rDDM rispetto al controllo. Nello specifico, la proporzione e la frequenza del microstato D era minore nel gruppo con DDM e in quello con rDDM rispetto al gruppo di controllo. Inoltre i test post-hoc hanno mostrato che anche il microstato A era alterato nel gruppo con DDM, in quanto si verificava con significativa maggiore frequenza rispetto agli altri due gruppi. Infine, la durata del microstato D era significativamente inferiore nel gruppo con DDM rispetto ai sani. Infine, la durata e la proporzione del microstato D erano correlati negativamente ai sintomi della depressione.

Sono state analizzate anche le probabilità di transizione dei microstati attraverso l'analisi di Markov. Attraverso un t-test, si è osservato per tutti i gruppi che le probabilità di transizione osservate erano significativamente diverse dalle probabilità di transizione previste. La differenza maggiore di transizione osservata tra i gruppi era riferita al microstato C. I pazienti con DDM rispetto a quelli con rDDM e ai soggetti sani, avevano più transizioni dal microstato A e B al C, e più transizioni dal microstato E a C, mentre avevano meno transizioni dal microstato B ad A. Infine, sempre nel gruppo

con DDM, attraverso il test rho di Spearman si è trovata una correlazione positiva tra le transizioni dal microstato B al C e i punteggi al BDI-II. Non sono stati trovati effetti correlati all'età, all'uso dei farmaci o all'istruzione.

Poiché una minore attività del microstato D è stata osservata anche nei disturbi psicotici, gli autori hanno ipotizzato che ci possa essere una fisiopatologia comune ai disturbi affettivi (Rieger et al., 2016). Questa potrebbe essere legata al significato funzionale attribuito al microstato D, ovvero quello del controllo cognitivo e alla capacità di rispondere agli stimoli ambientali che nella depressione o nelle psicosi può essere molto alterata e manifestarsi con la ruminazione mentale. (Ihl & Brinkmeyer, 1999).

Come si è visto in precedenza, nel microstato C invece è coinvolto maggiormente il precuneo. L'aumento delle transizioni dal microstato A e B al microstato C implicherebbe una maggiore connettività tra le reti fronto-parietali e il precuneo (Whitton et al., 2018). Questo è in accordo con precedenti lavori che hanno utilizzato la fMRI e che hanno mostrato nei pazienti con DDM e rDDM delle anomalie anatomiche nel precuneo (Zhang et al., 2009). Altri studi funzionali e strutturali inoltre hanno mostrato che vi era un'iperconnettività tra le regioni anteriori e posteriori del Default Mode Network in pazienti con DDM. Poiché i microstati A e B coinvolgono queste regioni, non è un caso che questo studio abbia trovato maggiori transizioni tra questi due microstati nei pazienti con DDM rispetto ai soggetti sani (Kaiser et al., 2015). Questi risultati suggeriscono che il DDM è associato a delle anomalie di connettività, che potrebbero essere dovute alle strutture sottocorticali, che nel DDM sono alterate (Nugent et al., 2014).

La durata dei microstati è una misura che ci dice quanto a lungo il cervello mantiene ogni microstato e questo è influenzato dalle funzioni corticali e sottocorticali.

Come abbiamo detto i microstati EEG sono stati messi in relazione ai RSN visti in fMRI tanto da pensare che siano sovrapponibili (Milz et al., 2017; Al Zoubi et al., 2019). Tuttavia, secondo gli autori di questo studio non è esattamente così, ovvero possono avere delle sovrapposizioni ma sono due cose distinte in quanto provvedono a dare nuove e diverse informazioni sulla connettività e l'architettura neurale, e possono illuminare nuovi campi nella fisiopatologia dei disturbi psichiatrici.

Essendo ancora agli albori la ricerca sui microstati nei disturbi affettivi, vi sono ancora delle limitazioni in questi studi. Innanzitutto, trovare la sorgente delle attività corticali risulta ancora difficile, data la risoluzione spaziale limitata dell'apparecchiatura EEG. Inoltre, questi metodi si basano su presupposti biofisici e semplificazioni che sono ancora in via di approfondimento (Nunez & Srinivasan R., 2006).

Un altro studio importante sui microstati e i disturbi e dell'umore è stato fatto da Damborskà e colleghi nel 2019. In questa ricerca sono stati presi 19 pazienti depressi (alcuni con un episodio depressivo o ricorrente e altri con depressione bipolare) e 19 soggetti di controllo. Tutti i pazienti presi in esame erano in cura farmacologica ancora non stabilizzata (in genere nella loro prima settimana di ospedalizzazione). La prima diagnosi è stata fatta attraverso l'International Classification of Disorders (ICD-10), in seguito validata dalla Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS) che valuta il livello dei sintomi depressivi (Williams & Kobak, 2008).

Tutti i soggetti sono stati registrati per 15 minuti ad occhi chiusi con un sistema EEG ad alta densità (128 canali). Lo studio ha registrato anche il trattamento ricevuto nelle 24 ore prima della registrazione EEG, indicando l'assunzione di antipsicotici, antidepressivi e benzodiazepine come singole variabili tenendo conto del numero di assunzioni e i loro dosaggi.

Le procedure di pre-processing e analisi dei microstati sono simili a quelle usate nello studio descritto in precedenza. È stato dunque applicato un filtro band-pass tra 1 e 40 Hz e un downsampling a 125 Hz. I canali rumorosi sono stati interpolati con la spherical spline 3D e gli artefatti rimossi con l'ICA. La varianza globale spiegata (GEV) è stata ottenuta attraverso la somma delle varianze spiegate di ogni microstato pesate dalla GFP. Per indagare le differenze dei parametri temporali di ogni microstato tra i due gruppi è stato utilizzato un t-test per campioni indipendenti. Inoltre, per valutare possibili correlazioni tra le dinamiche dei microstati e la gravità della depressione, è stata calcolata una correlazione per ranghi di Spearman tra i coefficienti dei parametri misurati e i punteggi MADRS. Con lo stesso metodo è stata calcolata anche la possibile correlazione tra i coefficienti dei parametri dei microstati e il trattamento ricevuto nelle 24 ore prima della registrazione EEG con un alto livello di significatività $\alpha < 0.01$ usato per tutte le correlazioni studiate.

Il k clustering e il successivo meta-criterio utilizzato per determinare le principali topografie hanno rivelato sei microstati (A-F) che hanno spiegato l'82,6% della varianza globale. Per quanto riguarda i parametri temporali non sono state trovate differenze significative tra i due gruppi. Un dato interessante invece è stato trovato per quanto riguarda la correlazione positiva tra l'occorrenza del microstato A e il livello di gravità dei sintomi misurati con il MADRS. Inoltre, tramite lo stesso test, si è visto che il microstato E correlava positivamente con l'assunzione dei diversi farmaci ma non con quella delle benzodiazepine.

Non si sa se nei soggetti depressi alti valori dell'occorrenza del microstato A riflettano la sintomatologia depressiva o un fattore di rischio latente. Si sa invece che il lobo temporale e l'insula sinistra sono le sorgenti principali dove viene generato il microstato

A (Buchsbaum et al., 2001). Anche l'attivazione del giro occipitale sinistro e della corteccia prefrontale mediale è stata vista essere coinvolta in questo microstato (Brechet et al., 2019). Gli studi di metanalisi di fMRI evidenziano delle alterazioni del RSN nel network fronto-limbico (Zhong et al., 2016) che coinvolge il precuneo, il putamen, la corteccia prefrontale dorsolaterale e il giro temporale superiore (che si pensa abbia un ruolo nel processamento anomalo dell'umore negativo e della cognizione) (Ke et al., 2016; Liu et al., 2010 Shen et al., 2014). I risultati trovati nello studio di Dambroskà sulla correlazione positiva tra l'occorrenza del microstato A e i sintomi depressivi sono in linea con questi precedenti dati in letteratura.

Il microstato E invece viene generato principalmente dalla corteccia cingolata dorsale, dal giro frontale medio e superiore e dall'insula (Custo et al., 2017). Queste regioni sono incluse nel network cingolo-opercolare (CON), che è considerato avere un ruolo principale nel mantenimento dell'attenzione e in generale della prontezza percettiva (Coste et al., 2016) Nei pazienti con MMD è stato riscontrato una malfunzionante connettività funzionale del CON (Wu et al, 2016). È possibile che la correlazione positiva trovata tra l'occorrenza del microstato E e i punteggi dei trattamenti, rifletta l'efficacia farmacologica nell'attività delle strutture implicate nel CON.

Questi studi hanno delle limitazioni. In quest'ultimo ad esempio, il campione, oltre a essere piccolo, includeva pazienti con diagnosi differenti. Inoltre questi ricevevano differenti trattamenti e ciò ha reso difficile comparare le possibili influenze dei farmaci sui parametri dei microstati con i pazienti che non li assumevano. Infine, sarebbero d'aiuto ulteriori studi longitudinali per capire meglio come le differenze di sintassi e quindi di ordine temporale dei microstati, possano essere dei marker per la depressione.

Così come nel DDM anche nel Disturbo Bipolare si sono cercate delle anomalie nei circuiti implicati nella regolazione emotiva e nella reattività che potessero essere viste come biomarcatori (ad esempio la ridotta attivazione frontale e l'eccessiva attivazione del sistema limbico dei pazienti bipolari) (Chen et al., 2011).

Gli studi di fMRI hanno mostrato diverse anomalie di connettività funzionale nel RSN dei pazienti bipolari (e.g., una ridotta connettività tra i networks prefrontali e le regioni limbiche come l'amigdala; Strakowski et al., 2012). Le ricerche presenti in letteratura che hanno cercato di studiare le anomalie dei microstati nei pazienti con Disturbo Bipolare sono pochissime. La prima di queste, di Damborska e colleghi del 2019, ha preso un campione di 17 pazienti e li ha messi a confronto con 17 soggetti sani. Tutti i soggetti sono stati valutati dall'intervista clinica strutturata DIGS (Diagnostica per Studi Genetici). In seguito, i pazienti bipolari sono stati confermati da interviste strutturate e semi-strutturate con psichiatri e psicologi. I sintomi della mania e della depressione sono stati valutati rispettivamente attraverso le seguenti scale: Young Mania Rating Scale (YMRS) (Young et al., 1978) e MADRS. I partecipanti venivano considerati eutimici se avevano un punteggio inferiore a 6 nell'YMRS e inferiore a 12 per il MADRS. Le registrazioni EEG sono state effettuate nel loro periodo di remissione (quindi in fase eutimica) tramite un EEG ad alta densità di 256 canali. Gli EEG dei due gruppi sono stati registrati durante 6 minuti di riposo ad occhi chiusi e filtrati da un filtro passa-banda tra 1 e 40 Hz. Anche qui, per rimuovere gli artefatti è stata poi applicata un'ICA e successivamente si è applicato un k-means clustering insensibile alla polarità che, come nel precedente studio con soggetti depressi, ha rilevato 5 principali topografie (Jung et al., 2000). Tutte le mappe rappresentative dei partecipanti sono state prima raggruppate a livello globale, in modo da ottenere un set di mappe che rappresentasse i dati di tutti i

soggetti. In seguito, questo set di mappe è stato fittato (adattato) per tutti i soggetti, calcolando la correlazione spaziale tra ogni mappa globale rappresentativa e la mappa del potenziale elettrico di ogni soggetto, in tutti gli istanti della registrazione EEG. Ogni punto temporale continuo dell'EEG dei singoli soggetti, è stato poi assegnato alla classe dei microstati che aveva la più alta correlazione. Anche qui per migliorare il rapporto segnale-rumore sono stati clusterizzati solamente i dati nel momento in cui il GFP aveva il suo massimo valore locale. La varianza globale spiegata per ogni specifico microstato è stata calcolata sommando le correlazioni spaziali al quadrato tra la mappa rappresentativa e la sua corrispondente mappa del potenziale ad ogni punto temporale, ponderato dalla GFP (Murray et al., 2008).

Anche qui sono stati calcolati principalmente 3 parametri per ogni soggetto: copertura, occorrenza e durata di ogni microstato. Le analisi dei microstati sono state eseguite utilizzando CARTOOL.

Per indagare le differenze dei parametri temporali è stato usato il Mann-Whitney U test che ha rilevato dei significativi cambiamenti nei microstati A e B rispetto ai soggetti sani. In particolare, si è visto che i soggetti con Disturbo Bipolare presentavano una maggior occorrenza e copertura di questi due microstati. Per gli altri 3 microstati invece lo studio non ha trovato sostanziali differenze. Nemmeno le differenze di età o educazione hanno mostrato significative differenze.

Ai dati EEG di ogni soggetto, inoltre, è stata applicata la Trasformata di Fourier per fornire una stima della potenza del ritmo alfa di ogni gruppo e in seguito è stata calcolata la correlazione di rango di Spearman tra la potenza della banda alfa e i parametri dei microstati. Così, attraverso il test statistico Mann-Whitney U test, si è visto che rispetto ai soggetti sani, quelli bipolari presentavano una diminuzione significativa della potenza

del ritmo alpha. Le correlazioni tra la potenza del ritmo alfa e i parametri dei microstati invece non hanno mostrato risultati significativi.

Ai pazienti, inoltre, è stato somministrato lo STAI (State-Trait Anxiety Inventory), così da misurare le correlazioni possibili tra i microstati e i sintomi d'ansia di questi pazienti, differenziando chi aveva l'ansia di stato da chi aveva l'ansia di tratto. La correlazione per ranghi di Spearman ha trovato una relazione positiva tra la copertura del microstato B e i punteggi dell'ansia di stato e di tratto. Anche per l'occorrenza è stata trovata una simile correlazione positiva, ma solo per i punteggi dell'ansia di stato. Per il microstato A invece non sono state trovate significative correlazioni. L'alterazione dei microstati A e B trovata nei pazienti in stato eutimico potrebbe dunque indicare un caratteristico marker del Disturbo Bipolare, o in alternativa un meccanismo biologico compensatorio per la stabilizzazione dello stesso.

Il microstato B è stato in precedenza associato al network visivo e può essere legato ai ricordi autobiografici e alla visualizzazione mentale (Custo et al., 2017). Precedenti studi hanno mostrato come l'ansia possa influenzare i processi visivi e che una maggiore connettività tra l'amigdala e la corteccia visiva può portare ad un'augmentata elaborazione visiva degli stimoli emotivamente salienti in pazienti con fobia sociale (Phelps et al, 2006; Laretzaki et al, 2010). L'anomalo aumento di frequenza del microstato B trovato nei pazienti bipolari in stato eutimico e associato ai livelli di ansia, può dunque essere una conferma di queste precedenti osservazioni.

La ciclotimia e la depressione è stata associata ad alterazioni nel network sensorimotorio, viste attraverso significative deviazioni del segnale BOLD durante il RSN (Conio et al., 2019). Le alterazioni dei microstati A e B trovate in questo studio sui pazienti eutimici combaciano con questa evidenza fornita dalla fMRI.

Inoltre l'aumentata presenza del microstato A in questi pazienti potrebbe essere correlata alle anomalie di connettività funzionale del lobo temporale (soprattutto del network uditivo), dell'insula, della mPFC e del giro occipitale. Infatti, studi in letteratura effettuati con fMRI sui pazienti bipolari, riportano anomalie in queste regioni nel RSN (Reinke et al., 2013). Si ipotizza quindi, che i deficit di memoria episodica e del linguaggio trovati in questi pazienti siano correlati ad una diminuzione della connettività funzionale del giro temporale e della corteccia uditiva, che viene compensata con un incremento della connettività funzionale del network fronto-temporale (Gong et al., 2019).

Un punto a sfavore di questo studio è la bassa numerosità del campione che non ha permesso di esaminare ogni potenziale influenza delle terapie farmacologiche sui microstati. Se le future ricerche sui microstati apporteranno ulteriori evidenze circa la presenza di queste anomalie in soggetti vulnerabili o in fase prodromica del disturbo Bipolare, potranno essere d'aiuto nel rilevare i soggetti a rischio e aiutarli con un intervento preventivo o di diagnosi precoce.

Un altro fondamentale studio sul Disturbo Bipolare e i correlati dei microstati EEG è stato quello svolto presso l'Università G. d'Annunzio di Chieti, condotto da Vellante e colleghi e pubblicato nel 2020. In questo studio con 19 soggetti bipolari con prevalente polarità maniaca e 19 soggetti di controllo, è stata studiata in particolare la correlazione tra i microstati e le esperienze dissociative, misurate attraverso la Dissociative Experiences Scale (DES) (Hariri et al., 2015; Kefeli et al., 2018; Latalova et al., 2011). I sintomi della depressione e della mania sono stati rispettivamente misurati attraverso le scale Hamilton Depression Scale (HAMD) e YMRS.

Inoltre, anche qui sono stati studiati i correlati con lo STAI (Vautier and Pohl, 2009). Sia i livelli delle esperienze dissociative che quelli di ansia sono stati misurati in entrambi i

gruppi, poiché considerati con un approccio dimensionale, quindi lungo un continuum di valori. Al momento della ricerca i pazienti erano farmacologicamente stabili e in fase eutimica. L' EEG dei soggetti è stato registrato due volte mentre erano a riposo con occhi chiusi, per una durata di 2 minuti ed è stato segmentato in epoche di 2 secondi. È stato utilizzato un sistema EEG a 128 canali con referenza a Cz e una frequenza di campionamento a 250 Hz. Similmente ai precedenti studi, gli artefatti sono stati rimossi con l'ICA e i dati sono stati in un range fra 1 e 30 Hz. Le analisi di pre-processing sono state eseguite attraverso i software Matlab e EEGLAB. Per l'analisi dei microstati è stato usato CARTOOL ed è stato estratto il GFP nelle epoche di due secondi. Da questa procedura sono state ottenute 4 topografie principali (A, B, C, D) che sono state separatamente confrontate fra i due gruppi attraverso la Topographical Analysis Of Variance (TANOVA). Le topografie globali ottenute dalla media tra i template dei due gruppi non hanno mostrato differenze significative. Di ogni microstato è stata misurata la durata media, l'occorrenza e la sintassi. Con l'ANOVA è stata calcolata anche la probabilità di ogni possibile transizione tra i microstati (12 in tutto) tra i due gruppi e tra i soggetti all'interno di essi. In seguito è stato applicato un t-test a due code per misurare le differenze di transizione significative tra il gruppo dei pazienti e il gruppo di controllo e la direzione di transizione predominante ($A \leftrightarrow B$, $A \leftrightarrow C$, $A \leftrightarrow D$, $B \leftrightarrow C$, $B \leftrightarrow D$, $C \leftrightarrow D$). I punteggi della DES sono stati confrontati tra i due gruppi con il test non parametrico Mann-Whitney U. Una volta trovate le differenze importanti delle caratteristiche dei microstati tra i due gruppi, sono state correlate ai punteggi psicometrici della DES e dello STAI attraverso una correlazione robusta di Spearman (Rousseeuw & Driessen, 1999; Verboven and Hubert, 2005), implementata alla correlazione robusta eseguita da Matlab. I risultati hanno mostrato che i punteggi della DES erano

significativamente più alti nei pazienti rispetto ai gruppi di controllo, così come per i punteggi dello STAI.

La varianza globale spiegata dai 4 microstati è risultata di 73 ± 5 % per il gruppo dei pazienti. Per prima cosa si è osservata una ridotta presenza del microstato B nei pazienti bipolari rispetto ai controlli, infatti i parametri misurati in questo microstato avevano bassi valori. Probabilmente ciò è dovuto dal fatto che, come hanno mostrato i risultati, i pazienti bipolari tendono ad avere transizioni molto più frequenti dal microstato B a quello C e D rispetto i soggetti sani.

Come abbiamo detto in precedenza, il microstato B è stato associato al network visivo. Inoltre, in ricerche più recenti si è visto anche che era coinvolto nei compiti di recupero di ricordi autobiografici durante le registrazioni fMRI-EEG (Bréchet et al., 2019). Il microstato C invece si pensa che rifletta l'attività del Network di controllo (Britz et al., 2010). e quella del DMN (implicato come abbiamo detto anche nei ricordi autoreferenziali e nella loro elaborazione) (Michel e Koenig, 2017; Seitzman et al., 2017). Alla luce di queste conoscenze, l'aumento notevole delle transizioni dal microstato B al C (maggiori in frequenza fra tutte le altre transizioni) osservato in questo studio, potrebbe essere messo in connessione ai danni trovati nei pazienti bipolari di memoria episodica autobiografica e all'esperienza anormale che hanno di sé (si veda Bozikas et al., 2019; Young et al., 2016; Marchetti et al., 2016). Queste anomalie si manifestano come frequenti e spontanei ricordi autobiografici e passaggi all'auto focalizzazione, e con visualizzazioni povere della scena. Anche l'aumento della transizione dal microstato B al microstato D trovato nei pazienti bipolari di questo studio, sarebbe coerente con questa interpretazione, in quanto il microstato D è stato collegato allo switching e al riorientamento dell'attenzione (Milz et al., 2016).

Per concludere, le differenze significative trovate nei pazienti bipolari rispetto i controlli, quali maggiore presenza del microstato B e maggiori transizione dal microstato B a quello C e D, potrebbero riflettere il bisogno dei pazienti con Disturbo Bipolare di riorientare costantemente la loro attenzione verso se stessi e di concentrarsi sul loro campo interocettivo poiché coinvolti maggiormente, rispetto ai soggetti sani, da pensieri spontanei di memoria autobiografica e mind wandering, nei quali il cervello si dissocia dalla realtà esterna. Perciò queste esperienze possono facilitare gli stati di depersonalizzazione e derealizzazione (Poerio et al., 2016). A conferma di ciò lo studio ha riportato una correlazione negativa tra i punteggi DES e la durata del microstato B in entrambi i gruppi. La stessa relazione negativa col microstato B è stata trovata per i punteggi dell'ansia di tratto.

CAPITOLO 3

Protocollo di studio

I Microstati EEG nel Disturbo Bipolare: uno studio hdEEG.

Introduzione

Precedentemente è stato descritto il Disturbo Bipolare, che, come abbiamo visto, è caratterizzato dall'alternarsi di fasi depressive (umore basso, mancanza di motivazione e anedonia), e fasi maniacali, nelle quali si assiste ad un aumento di arousal, euforia ed espansività eccessiva, a volte accompagnata da intensa irritabilità ed accessi di rabbia. Le due fasi sono intervallate da un breve periodo di equilibrio (fase eutimica).

Si stima che circa il 2% della popolazione mondiale soffra di questo disturbo (Vieta et al, 2018), che può portare ad una profonda compromissione della vita sociale e lavorativa dei pazienti, tanto da potersi considerare causa di morte prematura (Krahn et al 2015; Haye et al, 2015; Cloutier et al, 2018). Un'ulteriore criticità è rappresentata da ritardi o errori nella diagnosi, che comportano inevitabilmente un peggior decorso della malattia (Vellante et al., 2020). Per questo è importante ricercare dei marker neurali significativi di questo disturbo, così da avere una diagnosi precoce e più precisa, migliorando quindi l'efficacia del trattamento.

Negli ultimi anni, in questo campo di ricerca, i marker più studiati nel Disturbo Bipolare sono stati quelli riguardanti le alterazioni dei network cerebrali su larga scala, investigati principalmente tramite fMRI. Da questi studi sono emerse delle alterazioni spaziali nella connettività funzionale di alcune aree come la corteccia prefrontale mediale (mPFC), la corteccia cingolata anteriore (ACC), la corteccia limbica e i nuclei della base (Nguyen et al, 2017). Inoltre, sono state viste alterazioni temporali nel RSN (alcune di queste prese

in esame già nel capitolo precedente). Poiché la fMRI ha lo svantaggio di avere una bassa risoluzione temporale, in questo studio si è scelto di approfondire la ricerca di biomarker neurali del Disturbo Bipolare tramite l'analisi dei Microstati EEG. Questi rappresentano dei pattern topografici quasi-stabili dell'attività elettroencefalografica con durata che va dai 60 ai 120ms, e riflettono l'attività sincrona di gruppi di neuroni, che sostengono diverse funzioni cerebrali (Michel, Koenig, 2018)

Obiettivi dello studio

In questo studio saranno esaminate le caratteristiche dei microstati EEG in 30 pazienti affetti da Disturbo Bipolare in fase depressiva, dalla loro entrata in reparto (T0) fino alla loro dimissione, ipoteticamente in iniziale o parziale remissione clinica (T1). Queste caratteristiche saranno poi confrontate con quelle di altri 20 pazienti bipolari in remissione stabile e con quelle del gruppo di controllo, composto da 30 soggetti sani.

I 30 pazienti bipolari in fase depressiva riceveranno una terapia farmacologica, in più verranno randomicamente divisi a metà, una di queste metà sarà sottoposta anche ad un trattamento di *Bright Light Therapy*.

Questa terapia della luce sta riscontrando sempre più efficacia dalle ultime ricerche, dato il modo semplice in cui riesce a ristabilire il funzionamento del nucleo soprachiasmatico che a sua volta regola diversi ritmi biologici e funzioni che sono evidentemente alterate nel Disturbo Bipolare.

La Bright Light Therapy sarà applicata ad una potenza di 10000 lux per 30 minuti al giorno tutti i giorni (28 in tutto). L'orario di applicazione sarà deciso in base ai risultati del test Morningness – Eveningness Questionnaire (MEQ) a cui saranno sottoposti, che valuta il cronotipo dei pazienti.

L'obiettivo è quello di analizzare le possibili caratteristiche distintive nei microstati EEG dei pazienti bipolari nella loro fase acuta (in questo caso depressiva), rispetto ai soggetti sani e rispetto a quelli in fase di remissione.

In particolare, saranno valutati, per ogni gruppo, i seguenti parametri dei microstati: ricorrenza, copertura, durata e transizione probabilistica dei microstati EEG.

Inoltre, sarà condotta un'analisi correlazionale tra la gravità dei sintomi depressivi e le caratteristiche dei microstati EEG.

Infine, verrà valutata la possibile correlazione tra cronotipo (o fenotipo cronobiologico, che descrive la tendenza ad essere più attivi di giorno rispetto la notte o viceversa) e le caratteristiche dei microstati.

Tra i disturbi dell'umore è stato scelto di analizzare quello Bipolare perché più definito dal punto di vista biologico e clinico, mentre la scelta di esaminare i pazienti nella fase depressiva è stata fondata sul maggiore background scientifico di questa fase rispetto alla contropolare. Le caratteristiche cliniche della fase depressiva, inoltre, rendono questi pazienti generalmente più collaboranti e tolleranti alle diverse fasi sperimentali rispetto ai pazienti in fase maniacale.

Ipotesi sperimentali

- L'occorrenza, la copertura, la durata e la proporzione delle transizioni sono significativamente differenti tra i pazienti bipolari nella fase depressiva, tra quelli in fase di remissione e tra i soggetti di controllo.

- La durata, l'occorrenza e la copertura del Microstato **B** sono significativamente ridotte nei pazienti bipolari rispetto ai soggetti sani (com'è stato già visto, la ridotta presenza del microstato B potrebbe riflettere una scarsa visualizzazione della scena (Cardona et al,

2013) e un frequente switching spontaneo all'autofocus e ai ricordi autobiografici (Vellante et al., 2020).

- La durata e l'occorrenza del Microstato **D** sono significativamente ridotte nei pazienti bipolari durante la fase depressiva rispetto a quelli in remissione ed ai soggetti sani. Questo dato potrebbe essere correlato all'associazione proposta del microstato D con il controllo cognitivo e la capacità di prestare attenzione agli stimoli ambientali, che può manifestarsi come ruminazione nella depressione (Murphy M et al., 2020).

- L'analisi dei microstati rivela dei dati significativamente diversi tra il gruppo dei pazienti bipolari sottoposto a Light Therapy e quello che riceve solo la terapia farmacologica.

Se la ricerca confermasse tali ipotesi, questo sarebbe un primo passo verso l'identificazione di un marker strumentale per questo disturbo dell'umore.

L'analisi dei microstati EEG è una tecnica non invasiva, relativamente economica e sicura. Se ulteriori studi ne confermassero le potenzialità in fase diagnostica e di monitoraggio della risposta al trattamento, questo strumento potrebbe trovare ampio spazio in ambito clinico.

Disegno dello studio

In questo studio osservazionale, tutti i soggetti dei tre gruppi sono volontari e sono raccolti presso l'Unità Clinica dei Disturbi d'Umore, del reparto Psichiatria dell'Ospedale San Raffaele di Milano.

- *Il primo gruppo* (con Disturbo Bipolare in fase depressiva) sarà composto per metà da pazienti maschi e per metà da femmine (30 in tutto), di età compresa fra

i 30 e i 60 anni. Su questo gruppo saranno eseguite due registrazioni EEG, una a T0 e l'altra a T1.

- *Il secondo gruppo* sarà composto da 20 soggetti con Disturbo Bipolare in remissione almeno da 8 settimane, aventi le stesse caratteristiche anagrafiche del primo gruppo. Questo gruppo prenderà parte ad una sola registrazione EEG. In questa fase di malattia ci si aspetta una certa “stabilità dei microstati” ipoteticamente invariabile fino ad una successiva fase maniacale o depressiva.
- *Il terzo gruppo* sarà composto da 30 soggetti sani, anche loro con le stesse caratteristiche anagrafiche dei precedenti gruppi e saranno sottoposti ad una sola registrazione EEG.

Per tutti i gruppi, nella settimana prima della registrazione, saranno valutati i criteri di inclusione/esclusione discussi in seguito. Lo studio sarà descritto dettagliatamente ai partecipanti e verrà raccolto un consenso informato scritto di cui verrà loro rilasciata una copia. Contestualmente ad ogni registrazione EEG saranno somministrati test psicometrici valutativi: il Beck Depression Inventory (BDI-II), test autosomministrato che serve a valutare la gravità dei sintomi depressivi, il Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS), che oltre al livello dei sintomi depressivi valuta anche la gravità della condizione fisica, della concentrazione e dei disturbi del sonno, il MEQ, e alcuni test Neuropsicologici. Tra questi troviamo i seguenti test: Token Motor Task, Symbol Coding, List Learning, Digit Sequencing Task, Classificazione di categoria e Test di associazione di parole controllate, Torre di Londra, Test di inibizione delle emozioni, Test di interferenza affettiva e Test di apprendimento verbale uditivo affettivo.

Criteria d'inclusione:

Per il gruppo di controllo:

- Consenso informato scritto.
- Età compresa tra i 30 e 60 anni.
- Punteggio MADRS inferiori a 7 a T0
- Punteggio YMRS inferiori a 12 a T0

Per il gruppo con pazienti bipolari in fase depressiva

- Consenso informato scritto.
- Età compresa tra i 30 e 60 anni.
- Diagnosi di Disturbo Bipolare di tipo I secondo i criteri del DSM-5
- Punteggio MADRS ≥ 9

Per il gruppo con pazienti bipolari in fase di remissione

- Consenso informato scritto.
- Età compresa tra i 30 e 60 anni.
- Diagnosi di Disturbo Bipolare di tipo I secondo i criteri del DSM-5
- Remissione clinica da almeno 8 settimane.

Criteria d'esclusione:

Per il gruppo di controllo:

- Precedenti di patologie psichiatriche
- Precedenti di principali malattie neurologiche
- Precedenti di neurochirurgia o trauma cranico
- Anamnesi positiva per patologie psichiatriche nei parenti di primo grado

- Anamnesi di epilessia
- Assunzione di farmaci psicotropi negli ultimi 6 mesi
- Abuso di alcol o sostanze psicotrope negli ultimi 6 mesi

Per il gruppo dei soggetti bipolari in fase depressiva:

- Anamnesi delle principali malattie neurologiche
- Precedenti di neurochirurgia o trauma cranico
- Anamnesi di epilessia
- Abuso di alcol o sostanze psicotrope negli ultimi sei mesi
- Punteggio YMRS ≥ 12
- Anamnesi positiva per patologie retiniche o oculari che controindichino la terapia della luce

Per il gruppo dei soggetti bipolari in fase di remissione:

- Anamnesi positiva per le principali malattie neurologiche
- Precedenti di neurochirurgia o trauma cranico
- Anamnesi di epilessia
- Abuso di alcol o sostanze negli ultimi 6 mesi
- Punteggio YMRS uguale ≥ 12
- Punteggio MADRS ≥ 7

Nel seguente Diagramma di Flusso è possibile vedere l'iter dell'intero studio nel gruppo sperimentale con i 30 pazienti bipolari in fase depressiva.

Diagramma di Flusso: Pazienti Bipolari in fase depressiva (N = 30)					
	Fase di Screening		Fase del Trattamento		Ritiro anticipato
Giorni	Screening (Tra il giorno -1 e il giorno 0)	Pre-trattamento (Giorno 0)	Dal giorno 1 al 26	Giorno 27	
Valutazione:					
Inclusione / Esclusione	X				
Consenso informato	X				
Precedenti medici e psichiatrici	X				
Valutazioni Cliniche:					
Test Clinici		X			
MADRS		X		X	X
BDI-II		X		X	X
MEQ		X		X	X
YMRS		X		X	X
Test Neuropsicologici		X			
Registrazione EEG:					
Registrazione		X		X	X
Light Therapy					
Gruppo 1 (n=15)			X	X	
Gruppo 2 (n=15)					

Legenda: MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; BDI: Beck Depression Inventory; YMRS: Young Mania Rating Scale; MEQ: Morningness-Eveningness Questionnaire; i test Neuropsicologici includono: Token Motor Task, Symbol Coding, List Learning, Digit Sequencing Task, Classificazione di categoria e Test di associazione di parole controllate, Torre di Londra, Test di inibizione delle emozioni, Test di interferenza affettiva e Test di apprendimento verbale uditivo affettivo.

Registrazione EEG

Le registrazioni hdEEG verranno effettuate utilizzando un elettroencefalogramma a 128 canali (BRAIN QUICK LTM DT 128P®) con un'apposita cuffia (ANT Waveguard Original®). Durante la procedura di registrazione al partecipante verrà chiesto di chiudere gli occhi e di non muoversi per circa 10 minuti. Durante la registrazione non ci sarà alcun task o stimolo.

La sessione di registrazione sarà divisa in due parti:

1- *Preparazione*: in questa fase il volontario sarà invitato a sedersi comodamente, verranno prese le misure del cranio che guideranno la scelta della taglia della cuffia per la registrazione EEG. Successivamente verrà applicata una pasta conduttiva, una pasta comunemente utilizzata per le registrazioni EEG ed EMG, in modo da ridurre l'impedenza elettrica del circuito e aumentarne la conduttanza. L'impedenza di ciascun elettrodo sarà controllata prima dell'inizio della registrazione EEG. Questa parte della sessione sperimentale durerà circa 20 minuti.

2- *Registrazione*: la fase di registrazione vera e propria avrà una durata di 10 minuti, durante i quali verrà chiesto al partecipante di stare a riposo, fermo e con gli occhi chiusi. Il partecipante può decidere di interrompere in qualsiasi momento la sua partecipazione allo studio, senza dover fornire alcuna motivazione.

Al termine di ogni sessione sperimentale, la cuffia verrà accuratamente lavata con acqua e sapone e successivamente disinfettata e lasciata asciugare per qualche ora.

Descrizione della gestione dei dati (raccolta e analisi dei dati, trasmissione e verifica)

I dati saranno registrati su supporto digitale per quanto riguarda la registrazione EEG, e su supporto sia cartaceo che digitale per le scale psicometriche. Le fasi di pre-processing ed elaborazione dei dati registrati saranno effettuate in loco, utilizzando appositi software (MATLAB, Fieldtrip etc) mentre per l'analisi dei dati delle valutazioni psicometriche e per l'analisi statistica saranno utilizzati Microsoft Excel®, Statistica 8.0® e JASP®.

Aspetti organizzativi

La durata dello studio per ogni soggetto sarà massima di una settimana, comprensiva di screening, registrazioni EEG e somministrazione dei test.

- Sia per i soggetti sani che per quelli bipolari in fase di remissione, la registrazione EEG e le valutazioni psicometriche richiederanno un giorno.

- Per il gruppo di pazienti bipolari in fase depressiva sarà avviato un trattamento e una registrazione EEG al momento del loro ingresso in reparto (T0). L'intero gruppo riceverà un trattamento farmacologico, una metà di esso riceverà anche il trattamento supplementare della Light Therapy. In seguito, dopo un periodo di ospedalizzazione di 4 settimane sarà rieseguita la registrazione a T1 (giorno prima della dimissione dal reparto). La scelta della numerosità campionaria è stata definita sulla base di diversi presupposti: innanzitutto assistiamo alla medesima scelta anche nei precedenti studi in letteratura sui microstati e disturbi dell'umore (e.g. Damborska, 2019; Vellante, 2020 etc.). Inoltre bisogna considerare che il fine ultimo dello studio non è quello di dimostrare un'efficacia statistica significativa della Light Therapy, ma quello di individuare delle differenze nell'espressione dei microstati fra le diverse condizioni cliniche. Infine bisogna anche tener conto delle reali possibilità materiali di reclutamento del reparto Psichiatria del San Raffaele di Milano.

Lo studio durerà complessivamente 17 mesi circa, per l'arruolamento, il trattamento e la valutazione; 1 mese per la gestione del set di dati, e da 1 a 4 mesi per l'analisi.

Periodo previsto: Ottobre 2021 - Giugno 2023

RINGRAZIAMENTI

Vorrei innanzitutto ringraziare il Professor Gallese per avermi dato l'opportunità di realizzare questa tesi ed essere mio relatore.

Un ringraziamento speciale inoltre va ai miei due controrelatori Marta Calbi e Federico Pacchioni, che mi hanno sempre seguito in ogni aspetto del percorso e hanno sempre dato la loro pronta disponibilità quando ne ho avuto bisogno. Anche grazie a loro, questo lavoro di tesi (e l'intero corso di studio che ho amato) mi ha donato, al di là delle nozioni, la cosa più importante che mi porterò ovunque nella vita: un occhio critico. Per me, il saper leggere la realtà con questi occhi, è ciò che rende più preziosi i miei studi. Di certo sono alla fine di un ciclo, ma solo all'inizio di uno nuovo, e la strada da fare per migliorare non finisce mai!

Un ringraziamento va anche ai miei genitori che mi hanno sempre sostenuto in ogni scelta e agli amici che ho conosciuto nella città di Parma che hanno reso questo percorso anche un momento di felice condivisione.

Posso solo essere grato per la soddisfazione di questi due anni turbolenti, tristi, felici ma soprattutto intensi, che mi porterò sempre nel cuore.

BIBLIOGRAFIA

Abela, John, Hankin, Benjamin (2011) Rumination as a Vulnerability Factor to Depression During the Transition From Early to Middle Adolescence: A Multiwave Longitudinal Study; *Journal of abnormal psychology*, 120

Abramson L.Y., Metalsky G.I., Alloy L.B. (1998) Hopelessness depression: A theory-based subtype of depression. *Psychological Review*. 1989; 96:358–372. Altshuler et al., 2001

Akin, M. (1995) Investigation of Excited Brain Potential With Spectral Analysis Methods, Ph.D. Thesis, University of Erciyes, Turkey.

Al Zoubi O., Mayeli A., Tsuchiyagaito A., Misaki M., Zotev V. (2019) EEG microstates temporal dynamics differentiate individuals with mood and anxiety disorders from healthy subjects. *Front Hum Neurosci*; 13:1–10

Alloy, L.B., Abramson, L.Y., Smith, J.M. et al. (2006). Role of Parenting and Maltreatment Histories in Unipolar and Bipolar Mood Disorders: Mediation by Cognitive Vulnerability to Depression. *Clin Child Fam Psychol Rev* 9, 23–64

Angst J, Sellaro R. (2000) Historical perspectives and natural history of bipolar disorder. *Biol Psychiatry*;48(6):445-57

Avery JA, Drevets WC, Moseman SE, et al. (2013) Major depressive disorder is associated with abnormal interoceptive activity and functional connectivity in the insula. *Biol Psychiatry*.;76:258–266.

Baars, B.J. (2005). Neural Darwinism and consciousness. *Conscious Cogn*. 14, 140–168.

Baldessarini R.J., Salvatore P., Hari-Mandir Khalsa K., Tohen M. (2010). Dissimilar morbidity following initial mania versus mixed-states in type-I bipolar disorder, *Journal of Affective Disorders*, Vol.126; Pages 299-302,

Barry RJ, Johnstone SJ, Clarke AR. (2003) A review of electrophysiology in attention-deficit/hyperactivity disorder: II. Event-related potentials. *Clin Neurophysiol*.;114:184–198.

Başar E., Durusan R., Gönder A., Urgan P. (1979). Combined dynamics of EEG and evoked potentials. II. Studies of simultaneously recorded EEG-EPograms in the auditory pathway, reticular formation, and hippocampus of the cat brain during sleep. *Biol. Cybernetics* 34 21–30

Beach, S. R. H., & Jones, D. J. (2002). Marital and family therapy for depression in adults. In I. H. Gotlib & C. L. Hammen (Eds.), *Handbook of depression* (pp. 422–440). The Guilford Press. Caspi et al., 2003.

Bear M.F., Connors B.W., Paradiso M.A. (2016) “Neuroscienze, esplorando il cervello”.

Beck AT, Steer RA, Brown GK. (1996) *Manuale del Beck Depression Inventory*. 2. San Antonio: The Psychological Corporation;

Beck, A.T., Kovacs, M. & Weismann, A. (1975). Hopelessness and suicidal behavior: a review. *Journal of the American Medical Association*, 234:1146-9.

Beck, AT. (1967) *Depression: Clinical, experimental, and theoretical aspects*. Harper & Row; New York. Beck AT. Cognitive models of depression. *Journal of Cognitive Psychotherapy*; 1:5–37. Benazzi, F., & Akiskal, H. S. (2005). A downscaled practical measure of mood lability as a screening tool for bipolar II. *Journal of Affective Disorders*, 84(2-3), 225–232.

Benedetti F, Dallaspezia S, Fulgosi MC, Barbini B, Colombo C, Smeraldi E. (2007) Phase advance is an actimetric correlate of antidepressant response to sleep deprivation and light therapy in bipolar depression. *Chronobiol.*; 24(5): 921–937.

Berger H. (1929). *Über das Elektroencefalogramm des Menschen*. *Arch Psychiatr Nervenk.*

Berson DM., Dunn FA., Takao M. (2002): Phototransduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock. *Science*; 295: 1070–1073.

Betz R.F., Erickson M.A., Abell M., O'Donnell B.F., Hetrick W.P., Sporns O. (2012). Synchronization dynamics and evidence for a repertoire of network states in resting EEG. *Front. Comput. Neurosci.*, 6

Bibring E. (1953). *Il meccanismo della depressione* (a cura di W. Gaylin).

Blankertz, B., Müller, K.-R., Curio, G., Vaughan, T. M., Schalk, G., Wolpaw, J. R., Schlogl, A., Neuper, C., Pfurtscheller, G., Hinterberger, T., Schroder, M., and Birbaumer, N. (2004) ‘The BCI competition 2003: progress and perspectives in detection and discrimination of EEG single trials’, *IEEE Trans. Biomed. Engng*, **51**, 1044–1051.

Biondi M. Raffaello Cortina Editore, 2014 American Psychiatric Association. DSM.

Vaillant, G. E. (1992). *Ego mechanisms of defense: A guide for clinicians and researchers*. American Psychiatric Association.

Boland RJ, Keller MB. (2002) Course and outcome of depression. In: Gotlib IH, Hammen CL editor(s). *Handbook of Depression*. New York: Guilford Press, :43-60.

Bowlby J. (1980). *Attachment and Loss: sadness and depression*. New York: Basic Books. (Trad. It.: *Attaccamento e perdita*. Vol. 3. Torino: Boringhieri, 1983).

- Bowlby, J. (1969) Attachment and loss. Vol 1. Attachment. New York: Basic Books.
- Bozikas, V.P., Nazlidou, E.I., Parlapani, E., Alexiadou, A., Skemperi, E., Dandi, E., Bargiota, S.I., Floros, G., Garyfallos, G. (2019). Autobiographical memory deficits in remitted patients with bipolar disorder I: The effect of impaired memory retrieval. *Psychiatry Research* 278, 281–288.
- Brechet L, Brunet D, Birot G, Gruetter R, Michel CM, Jorge J. (2019) Capturing the spatiotemporal dynamics of self-generated, task-initiated thoughts with EEG and fMRI. *Neuroimage*;
- Britz, J., Van De Ville, D., Michel, C.M. (2010). BOLD correlates of EEG topography reveal rapid resting-state network dynamics. *Neuroimage* 52, 1162–1170.
- Bruder GE, Tenke CE, Towey JP, et al. (1998) Brain ERPs of depressed patients to complex tones in an oddball task: relation of reduced P3 asymmetry to physical anhedonia. *Psychophysiology*;35:54–63
- Brunet D, Murray M, Michel CM. (2011) Spatiotemporal analysis of multichannel EEG: CARTOOL. *Comput Intell. Neurosci*, 813870.
- Buchsbaum BR, Hickok G, Humphries C. (2001) Role of left posterior superior temporal gyrus in phonological processing for speech perception and production. *Cogn Sci* 25:663–78
- Bush C.P., Campbell K., Amy B. Brunell, Shelton J. (2005) Understanding the Social Costs of Narcissism: The Case of the Tragedy of the Commons *Butzlaff, Pers Soc Psychol Bull*; 31; 1358
- Callaway J, Storvik M, Halonen P, Hakko H, Rasanen P, Tiihonen J. (2005) Seasonal variations in citalopram platelet binding between healthy controls and violent offenders in Finland. *Hum Psychopharmacology*; 467–472.
- Chan PK, Lam RW, Perry KF (1994): Mania precipitated by light therapy for patients with SAD. *J Clin Psychiatry*; 55:454.
- Changeux J.P., Michel C.M. (2004) Mechanisms of neural integration at the brain-scale level. The neuronal workspace and microstate models.
- Chen C-H, Suckling J, Lennox BR, Ooi C, Bullmore ET. (2011) A quantitative meta-analysis of fMRI studies in bipolar disorder. 1–15.
- Chauvette S., J. Seigneur, I. Timofeev (2012) Sleep oscillations in the thalamocortical system induce long-term neuronal plasticity. *Neuron* 75, 1105–1113
- Chew KS, McCleary R. (1995): The spring peak in suicides: a cross-national analysis. *Soc Sci Med*; 40:223–230.

Chou, K. L. (2000). Emotional autonomy and depression among Chinese adolescents. *The Journal of genetic psychology*, 161(2), 161-168.

Chu C.J., Kramer M.A., Pathmanathan J., Bianchi M.T., Westover, L., Wison S., Cash S. (2012). Emergence of stable functional networks in long-term human electroencephalography. *Neurosci.*, 32

Clark & Beck (2010) Cognitive theory and therapy of anxiety and depression: Convergence with neurobiological findings, *Trends in Cognitive Sciences*, Vol.14, Pages 418-424

Clark, D. A., Beck, A. T., & Alford, B. A. (1999). *Scientific foundations of cognitive theory and therapy of depression*. John Wiley & Sons Inc.

Clementz BA, Sponheim SR, Iacono WG, Beiser M. (1994) Resting EEG in first-episode schizophrenia patients, bipolar psychosis patients, and their first-degree relatives. *Psychophysiology*;31:486–49

Cloutier M., Greene M, Guerin A, Touya M, Wu E (2018) The economic burden of bipolar I disorder in the United States in 2015. *J Affect Disord* 226:45–51

Coan, J., Allen, J. (2004). Frontal EEG asymmetry as a moderator and mediator of emotion. *Biol. Psychol.* 67 (1–2), 7–50. 002. cited By 668.

Cohen A.N., Hammen C., Henry R.M, Daley S. (2004) Effects of stress and social support on recurrence in bipolar disorder, *Journal of Affective Disorders*, Vol.82, Pages 143-147

Coles M.H. & Rugg M. D. (1996) “Event-related brain potentials: An introduction”, Capitolo 1 in “Electrophysiology of mind: Event-Related Brain potentials and Cognition”, Oxford University Press

Conio B, Magioncalda P, Martino M, Tumati S, Capobianco L, Escelsior A, et al. (2019) Opposing patterns of neuronal variability in the sensorimotor network mediate cyclothymic and depressive temperaments. *Hum Brain Mapp.*

Corsi-Cabrera M, Sánchez AI, del-Río-Portilla Y, Villanueva Y, Pérez-Garci E. (2003) Effect of total sleep deprivation on the waking EEG in women: sex differences. *Int. J. Psychophysiol*; 50(3): 213–224.

Corvin, A., & Sullivan, P. F. (2016). What next in schizophrenia genetics for the psychiatric genomics consortium?. *Schizophrenia bulletin*, 42(3), 538-541.

Coryell W.; Solomon D; Turvey C., PhD; et al (2003) *Arch Gen Psychiatr*; 60(9):914-920.

Coste CP, Kleinschmidt A. (2016) Cingulo-opercular network activity maintains alertness. *Neuroimage* 128:264–72.

Coullaut-Valera GJ, Arbaiza Diaz dRI, Coullaut-Valera GR, et al. (2007) Alterations of P300 wave in occipital lobe in depressive patients. *Actas Esp Psiquiatr.*;35:243.

Custo A, Van De Ville D, Wells WM, Tomescu MI, Brunet D, Michel CM. (2017) Electroencephalographic resting-state networks: source localization of microstates. *Brain Connectivity* 7:671–82.

Damborska A., Tomescu MI, Honzirkova E., Bartecek R., Horinkova J., Fedorova S, et al. (2019) EEG resting-state large-scale brain network dynamics are related to depressive symptoms. *Front Psychiatry*;10:548

Damoiseaux JS, et al. (2006) Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proc Natl Acad Sci USA* 103:13848–13853

Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. (2008) From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci*; 9:46–56.

Davidson J., Pelton S. (1986) Forms of atypical depression and their response to antidepressant drugs, *Psychiatry Research*, Volume 17, Issue 2, pag. 87-95

Davidson JRT, Miller RD, Turnbull CD, Sullivan JL. (1982) Atypical Depression. *Arch Gen Psychiatry.*;39(5):527–534.

Davidson, R., (1995). Cerebral asymmetry, emotion, and affective style. *Cereb. Asymmetry Emot. Affect. Style* 361–387

Day JJ, Sweatt JD. (2010) DNA methylation and memory formation. *Nat Neurosci.* (11):1319-23.

Deltito JA, Moline M, Pollak C, Martin LY, Maremmani I. (1991): Effects of phototherapy on non-seasonal unipolar and bipolar depressive spectrum disorders. *J Affect Disord*; 23:231–237.

Dinov M, Leech R (2017). "Modeling Uncertainties in EEG Microstates: Analysis of Real and Imagined Motor Movements Using Probabilistic Clustering-Driven Training of Probabilistic Neural Networks"

Dolsen, M.R., Cheng, P., Arnedt, J.T., Swanson, L., Casement, M.D., Kim, H.S., Goldschmied, J.R., Hoffmann, R.F., Armitage, R., Deldin, P.J., (2017). Neurophysiological correlates of suicidal ideation in major depressive disorder: hyperarousal during sleep. *J. Affect. Disord.* 212, 160–166 Donchin E. "Surprise! Surprise?" *Psychophysiology*; 18:493–513

Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, Lanctôt KL. (2010) A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry*; 67 (5): 446-57

Drevets Wc, Price Jl, Simpson Jr, Jr. Et Al. (1997) Subgenual Prefrontal Cortex Abnormalities In Mood Disorders. *Nature*; 386:824–827

Duman, R. S., Monteggia, L. M. (2006). A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biological psychiatry*, 59(12), 1116-1127.

Ebert D, Albert R, Hammon G, Strasser B, May A, Merz A. (1996) Eye-blink rate and depression. Is the antidepressant effect of sleep deprivation mediated by the dopamine system? *Neuropsychopharmacology*; 15(4): 332–3

Efron, R. (1970). The minimum duration of a perception. *Neuropsychologia* 8, 57–63.

Elsenga S, Van den Hoofdakker RH. (1987) Response to total sleep deprivation and clomipramine in endogenous depression. *J. Psychiatr. Res.* 21: 151–161.

Engel J Jr, Crandall PH, Raush R (1983). The partial epilepsies. In: RN Rosenberg (ed). Vol.2 *The clinical Neurosciences*, pp. 1349-1380.

Fitzgerald, P.J., Watson, B.O. (2018). Gamma oscillations as a biomarker for major depression: an emerging topic. *Transl. Psychiatry* 8 (1), 17

Ford Jm. (1996) Schizophrenia: The Broken P300 And Beyond. *Psychophysiology*.;36:667–682.

Forman D., O'hara, M., Stuart, S., Gorman, L., Larsen, K., & Coy, K. (2007). Effective treatment for postpartum depression is not sufficient to improve the developing mother–child relationship. *Development and Psychopathology*, 19(2), 585-602

Freedon, W., Törnig, W. (1981): On spherical spline interpolation and approximation. *Math. Methods Appl. Sci.* 3(1), 551–575

Freeman, W., Quian-Quiroga, R. (2012). *Imaging Brain Function with EEG: Advanced Temporal and Spatial Analysis of Electroencephalographic Signals*. Springer Science & Business Media, New York.

Freud S. (1915 -1917)] *Lutto e melanconia.*” *Opere*”, vol 8 Ed. Boringhieri, 1976

Friedman E, Gyulai L, Bhargava M, Landen M, Wisniewski S, Foris J, Ostacher M, Medina R, Thase M. (2006): Seasonal changes in clinical status in bipolar disorder: a prospective study in 1000 STEP-BD patients. *Acta Psychiatr Scand*; 113:510–517.

Gallese V, Fadiga L, Fogassi L, Rizzolatti G. (1996) Action recognition in the premotor cortex. *Brain J. Neurol.*119, 593–609

Gao R. X., Yan R. (2011) “From Fourier Transform to Wavelet Transform: A Historical Perspective” in *Wavelets – Theory and Application for Manufacturing*, 2, Springer US

Garber J, Weersing VR. (2010) Comorbidity of Anxiety and Depression in Youth: Implications for Treatment and Prevention. *Clin Psychol (New York)*; 17(4):293-306.

- Gärtner M, Brodbeck V, Laufs H, Schneider G. (2015) A stochastic model for Shipton, H. W. (1975) 'EEG analysis: a history and prospectus', Annual Rev., Univ. of Iowa, USA, 1975, 1–15 EEG microstate sequence analysis. *Neuroimage*; 104:199–208
- George, M., & Post, R. (2011). Daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation for acute treatment of medication-resistant depression. *Am.J.Psychiatry*, 168 (4)
- Gerez M, Tello A. (1992) Clinical Significance Of Focal Topographic Changes In The Electroencephalogram (Eeg) And Evoked Potentials (Ep) Of Psychiatric Patients. *Brain Topogr* ;5:3–10.
- Ghaemi, S. N., Hsu, D. J., Soldani, F., & Goodwin, F. K. (2003). Antidepressants in bipolar disorder: the case for caution. *Bipolar disorders*, 5(6), 421-433.
- Giedke H, Schwarzler F. (2002) Therapeutic use of sleep deprivation in depression. *Sleep Med. Rev.*; 6: 361–377
- Ghazzali N, Boiteau V, Niknafs A. NbClust (2014) An R Package for Determining the Relevant Number of Clusters in a Data Set. *J Stat Softw.* [Online], 61.6:1–36
- Gilman S.E. (2015) et al. Contributions of the social environment to first-onset and recurrent mania. *Mol Psychiatry*;b20:329–36.
- Glickman G, Byrne B, Pineda C, Hauck WW, Brainard GC. (2006): Light therapy for seasonal affective disorder with blue narrow-band light-emitting diodes (leds). *Biol Psychiatry*; 59:502–507.
- Gong J, Chen G, Jia Y, Zhong S, Zhao L, Luo X, et al. (2019) Disrupted functional connectivity within the default mode network and salience network in unmedicated bipolar II disorder
- Gonzalez R. (2014) The relationship between bipolar disorder and biological rhythms. *J. Clin. Psychiatry*; 75(4): 323–331.
- Goodwin FK, Kamison KR. (2009) Manic-depressive illness: bipolar disorders and recurrent depression, second edition. *Am J Psychiatry*; 165(4):541–2. Fournier et al., 2010
- Gorgulu Y, Caliyurt O. (2009) Rapid antidepressant effects of sleep deprivation therapy correlates with serum BDNF changes in major depression. *Brain Res. Bull.*; 80(3):158–162
- Gorwood P. (2007): Depression and circadian rhythm disturbances. *Medicographia*; 29:22-27

Gotlib & Joormann, (2010) Cognition and Depression: Current Status and Future Directions; Annual Review of Clinical Psychology; Vol. 6:285-312

Gotman, J. and Wang, L. Y. (1991) 'State-dependent spike detection: concepts and preliminary results', *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 79, , 11–19

Gotman, J., Ives, J. R., and Gloor, R. (1979) 'Automatic recognition of interictal epileptic activity in prolonged EEG recordings', *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 46, 510–520.

Greicius MD, Flores BH, Menon V, Glover GH, Solvason HB, Kenna H, et al. (2007) Resting-state functional connectivity in major depression: abnormally increased contributions from subgenual cingulate cortex and thalamus. *Biol Psychiatry* 62:429–37.

Greimel E, Trinkl M, Bartling J, et al. (2015) Auditory selective attention in adolescents with major depression: an event-related potential study. *J Affect Disord.*;172:445–452

Grillner S., A.M. Graybiel (2004), *Microcircuits: The Interface between Neurons and Global Brain Function*, MIT Press, Cambridge, MA

Grin-Yatsenko, V.A., Baas, I., Ponomarev, V.A., Kropotov, J.D., (2010). Independent component approach to the analysis of EEG recordings at early stages of depressive disorders. *Clin. Neurophysiol.* 121 (3), 281–289.

Group, B.D.W., Atkinson Jr., A.J., Colburn, W.A., Degruittola, V.G., Demets, D.L. (2001) Downing, G.J., Hoth, D.F., Oates, J.A., Peck, C.C., Schooley, R.T., Et Al. Biomarkers And Surrogate Endpoints: Preferred.

Gutman D. Nemeroff C.B. (2003) Persistent central nervous system effects of an adverse early environment: Clinical and preclinical studies; *Physiology & Behavior* 79(3):471-8

Hall MH, Rijdsdijk F, Kalidindi S et al. (2007) Genetic overlap between bipolar illness and event-related potentials. *Psychol Med*;37:667–678.

Hamilton JP, Chen MC, Gotlib IH. (2013) Neural systems approaches to understanding

Hamilton, J.D. (1994) *Time Series Analysis*. Princeton University Press, Princeton.

Hammen, C. L. (1995). Stress and the course of unipolar and bipolar disorders. In C. M. Mazure (Ed.), *Does stress cause psychiatric illness?* (pp. 87–110). American Psychiatric Association.

Hariri, A.G., Gulec, M.Y., Oregul, F.F.C., Sumbul, E.A., Elbay, R.Y., Gulec, H. (2015) Dissociation in bipolar disorder: Relationships between clinical variables and childhood trauma. *J Affect Disord* 184, 104–110.

Hayes JF, Miles J, Walters K, King M, J Osborn DP (2015) A systematic review and meta-analysis of premature mortality in bipolar affective disorder ACTA PSYCHIATRICA SCANDINAVICA. Acta Psychiatr Scand 131:417–425

Hecht D. (2010) Depression and the hyperactive right-hemisphere. *Neurosci Res.*; 77-87

Hettema JM, An SS, Neale MC, Bukszar J, Vanden Oord EJ, Kendler KS, Chen X. (2008). COMT contributes to genetic susceptibility shared among anxiety spectrum phenotypes. *Mol Psychiatry*

Himani A, Tandon OP, Bhatia MS. (1994) A study of P300-event related evoked potential in the patients of major depression. *Indian J Physiol Pharmacol.*;43:367–372.

Hollon SD, Thase ME, Markowitz JC. (2002) Treatment and Prevention of Depression. *Psychol Sci Public Interest.* 3(2):39-77.

Hollon, S. D., & Dimidjian, S. (2009). Cognitive and behavioral treatment of depression. In I. H. Gotlib & C. L. Hammen (Eds.), *Handbook of depression* (pp. 586–603). The Guilford Press.

Houenou J, Frommberger J, Carde S, Glasbrenner M, Diener C, Leboyer M, et al. (2011) Neuroimaging-based markers of bipolar disorder: evidence from two meta-analyses. *J Affect Disord* 132:344–55.

Ibarra-Rovillard (2011) Social support and social negativity findings in depression: Perceived responsiveness to basic psychological needs; *Clinical Psychology Review* 31(3):342-52

Ihl R, Brinkmeyer J. (1999) Differential diagnosis of aging, dementia of the Alzheimer type and depression with EEG-segmentation. *Dement Geriatr Cogn Disord*;10:64–69

Jacobson E. (1964) *Il Sé e il mondo oggettuale*. Firenze: Martinelli, 1974.

James C., Gibson O. (2003) “Temporally constrained ICA: An application to artifact rejection in electromagnetic brain signal analysis”. 50, 1108-1116

Jasper, H. (1958) ‘Report of committee on methods of clinical exam in EEG’, *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 10, 370–375.

Jensen O, Mazaheri A. (2010) Shaping functional architecture by oscillatory alpha activity: gating by inhibition, *Front Hum Neurosci*, vol. 4 pg. 186

Johnson, C. C., & Webber, L. S. (2014). Associations between depressive symptoms, self-efficacy, eating styles, exercise and body mass index in women. *Journal of behavioral medicine*, 37(4), 577-586.

Jones EG., (1987). GABA-peptide neurons of the primate cerebral cortex. *J Mind Behav*

Judd, L. L., & Akiskal, H. S. (2003). The prevalence and disability of bipolar spectrum disorders in the US population: re-analysis of the ECA database taking into account subthreshold cases. *Journal of affective disorders*, 73(1-2), 123-131.

Jung T, Makeig S, Westerfield M, Townsend J, Courchesne E.C et al. (2000) Removal of eye activity artifacts from visual event-related potentials in normal and clinical subjects. *Clin Neurophysiol*.

Kaiser RH, Andrews-Hanna JR, Wager TD, Pizzagalli DA. (2015) Large-scale network dysfunction in major depressive disorder: a meta-analysis of resting-state functional connectivity. *JAMA Psychiatry* 72:603–11.

Kandel ER., Schwartz J.H., Jessell T.M. (2003) “Principi di Neuroscienze”

Kano K, Nakamura M, Matsuoka T, Iida H, Nakajima T. (1992) The Topographical Features Of Eegs In Patients With Affective Disorders. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*;83:124–129.

Ke Z, Qing G, Zhiliang L, Fei X, Xiao S, Huaifu C, et al. (2016) Abnormal functional connectivity density in first-episode, drug-naïve adult patients with major depressive disorder. *J Affect Disord* 194:153–8.

Kefeli, M.C., Turow, R.G., Yildırım, A., Boysan, M., (2018). Childhood maltreatment is associated with attachment insecurities, dissociation and alexithymia in bipolar disorder. *Psychiatry Res* 260, 391–399

Keller, Matthew, Nesse, Randolph (2006) The evolutionary significance of depressive symptoms: Different adverse situations lead to different depressive symptom patterns- *Journal of personality and social psychology*

Kelsoe, J. R. (1997). The genetics of bipolar disorder.

Kemp AH, Hopkinson PJ, Hermens DF, et al. (2009) Fronto-temporal alterations within the first 200 ms during an attentional task distinguish major depression, non-clinical participants with depressed mood and healthy controls: a potential biomarker? *Hum Brain Mapp.*;30:602–614

Kemp AH, Pe Benito L, Quintana DS, et al. (2010) Impact of depression heterogeneity on attention: an auditory oddball event related potential study. *J Affect Disord.*;123:202–207

Kessler RC, Rubinow DR, Holmes C, Abelson JM, Zhao S. (1997) The epidemiology of DSM-III-R bipolar I disorder in a general population survey. *Psychol Med*; 27:1079–89

Kessler, R. C., Akiskal, H. S., Ames, M., Birnbaum, H., Greenberg, P. E., Hirschfeld, R. M., & Wang, P. S. (2007). Considering the costs of bipolar depression: more research is needed on the impact of untreated bipolar depression on society. *Behavioral healthcare*, 27(1), 45-48.

Khanna A., Pascual-Leone A., Michel C. M., Farzan F. (2015) Microstates in resting-state EEG: current status and future directions. *Neurosci Biobehav Rev.*;49:105–113.

Klein M. (1940), Il lutto e la sua connessione con gli stati maniaco depressivi in M. Kein Scritti 1921-1958 Boringhieri, Torino 1971

Klein, D.N., Shankman, S.A., Rose, S. (2006). Ten-year prospective follow-up study of the naturalistic course of dysthymic disorder and double depression. *American Journal of Psychiatry*, 163, 872–880.

Klimesch W, Schimke H, Doppelmayr M, Ripper B, Schwaiger J, Pfurtscheller G. (1996) Event-related desynchronization (ERD) and the Dm effect: does alpha desynchronization during encoding predict later recall performance? *Int J Psychophysiology*

Koenig T, Lehmann D, Merlo MC, Kochi K, Hell D, Koukkou M (1999). "A deviant EEG brain microstate in acute, neuroleptic-naive schizophrenics at rest". *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*.

Koles Zj, Lind Jc, Flor-Henry P. (1994) Spatial Patterns In The Background Eeg Underlying Mental Disease In Man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 91:319–328

Koolschijn PC, van Haren NE, Lensvelt-Mulders GJ, Hulshoff Pol HE, Kahn RS. (2009) Brain volume abnormalities in major depressive disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Hum Brain Mapp* ; 30: 3719–35.

Koraly P.E., Kujawa A., Nelson K., Cole C., Zapp D.J. (2013). The relation between electroencephalogram asymmetry and attention biases to threat at baseline and under stress, *Brain and Cognition*, Vol. 82; Pages 337-343

Kraepelin, E. (1899). *Psychiatrie: Ein lehrbuch für studierende und aerzte* (Vol. 2, 6th ed.). s

Krahn GL, Klein Walker D, Correa-De-Araujo R (2015) Persons With Disabilities as an Unrecognized Health Disparity Population.

Kriaucionis, S., & Heintz, N. (2009). The nuclear DNA base 5-hydroxymethylcytosine is present in Purkinje neurons and the brain. *Science*, 324(5929), 929-930.

Krishnan V., Nestler EJ. (2008): The molecular neurobiology of depression. *Nature* 2008; 455:894-902

Kuhn M, Höger N, Feige B, Blechert J, Normann C, Nissen C (2014) Fear Extinction as a Model for Synaptic Plasticity in Major Depressive Disorder. *PLoS ONE* 9(12): e115280.

Kumar A, Jin Z, Bilker W, et al. (1998) Late-onset minor and major depression: early evidence for common neuroanatomical substrates detected by using MRI. *Proc Natl Acad Sci USA*;95:7654–7658.

Kupferschmidt DA, Zakzanis KK. (2011) Toward a functional neuroanatomical signature of bipolar disorder: quantitative evidence from the neuroimaging literature. *Psychiatry Res Neuroimaging* 193:71–9.

Kupka, R.W., Altshuler, L.L., Nolen, W.A., Suppes, T., Luckenbaugh, D.A., Leverich, G.S., Frye, M.A., Keck, P.E., Jr, McElroy, S.L., Grunze, H. and Post, R.M. (2007), Three times more days depressed than manic or hypomanic in both bipolar I and bipolar II disorder. *Bipolar Disorders*, 9: 531-535.

Kutas M., Hillyard S. A. (1980) “Reading senseless sentences: Brain potentials reflect semantic incongruity” *Science*, 207, 203–205

Kutas M, Mccarthy G, Donchin E. (1977) Augmenting Mental Chronometry: The P300 as A Measure Of Stimulus Evaluation Time. *Science*; 197:792–795

Kutas M., Lindamood, T. E., & Hillyard, S. A. (2019). Word expectancy and event-related brain potentials during sentence processing. In *Preparatory states & processes* (pp. 217-237). Psychology Press.

Kwon, P. (1999). Attributional style and psychodynamic defense mechanisms: Toward an integrative model of depression. *Journal of Personality*, 67(4), 645-658.

Lam RW, Carter D, Misri S, Kuan AJ, Yatham LN, Zis AP. (1999): A controlled study of light therapy in women with late luteal phase dysphoric disorder. *Psychiatry Res*;86:185–192.

Landsness E, Crupi D, Hulse B, Peterson M, Huber R, Ansari H, et al. (2009) “Sleep-dependent improvement in visuomotor learning: a causal role for slow waves”. *Sleep*; 32:1273e84.

Langan, C., McDonald, C. (2009) Neurobiological trait abnormalities in bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 14, 833–846

Laretzaki G, Plainis S, Argyropoulos S, Pallikaris IG, Bitsios P. (2010) Threat and anxiety affect visual contrast perception. *J Psychopharmacol*

Lehmann, D., Wackermann, J., Michel, C.M., Koenig, T. (1993). Space-oriented EEG segmentation reveals changes in brain electric field maps under the influence of a nootropic drug. *Psychiatry Res*. 50, 275–282

Levinson D.F., Evgrafov O.V., Knowles J.A., Potash J.B., Weissman M.M., Scheftner W.A., Depaulo J.R., Jr., Crowe R.R., Murphy-Eberenz K., Marta D.H. (2007) Genetics of recurrent early-onset major depression (GenRED): significant linkage on chromosome

15q25-q26 after fine mapping with single nucleotide polymorphism markers. *Am. J. Psychiatry*; 164:259–264

Lewinsohn, P. M., & Gotlib, I. H. (1995). Behavioral theory and treatment of depression. In E. E. Beckham & W. R. Leber (Eds.), *Handbook of depression* (pp. 352–375). Guilford Press.

Lewy AJ, Wehr TA, Goodwin FK, Newsome DA, Markey SP. (1980) Light suppresses melatonin secretion in humans. *Science*.;210(4475):1267-9

Li, Z., He, Y., Tang, J., Zong, X., Hu, M., Chen, X. (2015). Molecular imaging of striatal dopamine transporters in major depression—a meta-analysis. *J Affect Disord* 174, 137–143

Liu D, Qiu HM, Fei HZ, Hu XY, Xia HJ, Wang LJ et al. (2014) Histone acetylation and expression of mono-aminergic transmitters synthetases involved in CUS-induced depressive rats. *Exp. Biol. Med.* (Maywood); 239(3): 330–336

Liu Z, Xu C, Xu Y, Wang Y, Zhao B, Lv Y, et al. (2010) Decreased regional homogeneity in insula and cerebellum: a resting-state fMRI study in patients with major depression and subjects at high risk for major depression.

Loeffler LAK, Huebben AK, Radke S, Habel U and Derntl B (2020) The Association Between Vulnerable/Grandiose Narcissism and Emotion Regulation. *Front. Psychol.* 11:519330.

Loeffler, L., Huebben, A. K., Radke, S., Habel, U., & Derntl, B. (2020). The Association Between Vulnerable/Grandiose Narcissism and Emotion Regulation. *Frontiers in psychology*, 11, 519330.

Lozano B.E., Johnson S.L. (2001) “Can personality traits predict increases in manic and depressive symptoms?” *Journal of Affective Disorders*, Vol. 63, Issues 1–3, Pages 103–111,

Luck S. J. (1995) “An introduction to event-related potentials and their neural origins”, Capitolo 1 in “An introduction to the Event-Related Potential Technique”, The MIT Press

Luck S. J. (2005) “An introduction to Event-Related Potentials Technique”, The MIT Press

Lyubomirsky, S., Caldwell, N. D., & Nolen-Hoeksema, S. (1998). Effects of ruminative and distracting responses to depressed mood on retrieval of autobiographical memories. *Journal of personality and social psychology*, 75(1), 166. Clum, G. A., Rice, J. C., Broussard, M.,

Maciejewski PK, Zhang B, Block SD, Prigerson HG. (2007) An empirical examination of the stage theory of grief; 297(7):716-23.
major depressive disorder: an intrinsic functional organization perspective. *Neurobiol Dis*

Makeig S, Bell AJ, Jung T-P, Sejnowski TJ. (1996) Analisi a componenti indipendenti di dati elettroencefalografici. *Adv Neural Inf Process Sys.*;8:145–151.

Makeig, S., Debener, S., Onton, J., and Delorme, A. (2004). Mining event-related brain dynamics. *Trends Cogn. Sci.* 8, 204–210.

Manji, H.K. & Lenox (2000) R.H. Signaling: Cellular insights into the pathophysiology of bipolar disorder. *Biol. Psych.* 48, 518–530

Marchetti, I., Koster, E.H.W., Klinger, E., Alloy, L.B. (2016). Spontaneous Thought and Vulnerability to Mood Disorders: The Dark Side of the Wandering Mind. *Clin Psychol Sci* 4, 835–857

Massart, R., Mongeau, R., & Lanfumey, L. (2012). Beyond the monoaminergic hypothesis: neuroplasticity and epigenetic changes in a transgenic mouse model of depression. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 367(1601), 2485-2494.

Matza, L.S., Revicki, D.A., Davidson, J., Stewart, J.W. (2003) Depression with atypical features in the National Comorbidity Survey: classification, description, and consequences 288-289 *Archives of General Psychiatry*

Mayberg HS, Liotti M, Brannan SK, McGinnis S, Mahurin RK, Jerabek PA, Silva JA, Tekell JL, Martin CC, Lancaster JL, Fox PT. (1999) Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness. *Am J Psychiatry*; 156(5):675-82

McGuffin P., Knight J., Breen G., Brewster S., Boyd P.R. (2005) Craddock N., Gill M., Korszun A., Maier W., Middleton L. Whole genome linkage scan of recurrent depressive disorder from the depression network study. *Hum. Mol.*, 14: 3337–3345

Meaney MJ, Aitken DH. (1985) The effects of early postnatal handling on the development of hippocampal glucocorticoid receptors: temporal parameters. *Dev Brain Res*; 22:301–304

Michalak EE, Lam RW. (2002): Seasonal affective disorder: the latitude hypothesis revisited. *Can J Psychiatry*; 47:787–788.

Michalak EE., Murray G, Wilkinson C, Dowrick C, Lam RW (2007): A pilot study of adherence with light treatment for seasonal affective disorder. *Psychiatry Res*; 149: 315–320.

Michel C.M., Koenig, T. (2018). EEG microstates as a tool for studying the temporal dynamics of whole-brain neuronal networks: A review.

- Millan, J. D. R., Mourino, J., Franze, M., Cinotti, F., Heikkonen, J., and Babiloni, F. (2002) 'A local neural classifier for the recognition of EEG patterns associated to mental tasks', *IEEE Neural Network*, 13, 678–686.
- Miller, G., & Cohen, S. (2001). Psychological interventions and the immune system: A meta-analytic review and critique. *Health Psychology*, 20 (1), 47– 63.
- Milz, P., Faber, P.L., Lehmann, D., Koenig, T., Kochi, K., Pascual-Marqui, R.D, (2016). The functional significance of EEG microstates—Associations with modalities of thinking. *NeuroImage* 125, 643–656
- Mineka S, Watson D, Clark LA. (1998) Comorbidity of anxiety and unipolar mood disorders. *Ann Rev Psychol* 49: 377-412 *Mol Psychiatry*
- Monroe & Harkness (2011) Recurrence in Major Depression: A Conceptual Analysis; *Psychological Review* 118(4):655-74
- Morley T.E., Moran G. (2011) The origins of cognitive vulnerability in early childhood: Mechanisms linking early attachment to later depression, *Clinical Psychology Review*, Volume 31, Issue 7, Pages 1071-1082,
- Mota-Rolim S.A. (2012) Epidemiological, cognitive-behavioral and neurophysiological aspects of lucid dreaming
- Mouraux A., Iannetti G. D. (2008) “Across-trial averaging of event-related EEG responses and beyond”, *Magnetic Resonance Imaging*, 26, 7, 1041–1054
- Muir Wj, St Clair Dm, Blackwood Dh. (1991) Long-Latency Auditory Event-Related Potentials In Schizophrenia And In Bipolar And Unipolar Affective Disorder. *Psychol Med*;21:867–879
- Muller HU, Riemann D, Berger M, Muller WE. (1993) The influence of total sleep deprivation on urinary excretion of catecholamine metabolites in major depression. *Acta Psychiatr. Scand.*; 88: 16–20.
- Muller-Putz, G. R., Neuper, C., Rupp, R., Keinrath, C., Gerner, H. and Pfurtscheller, G., (2003) 'Event-related beta EEG changes during wrist movements induced by functional electrical stimulation of forearm muscles in man', *Neurosci. Lett.*, 340, 143–147.
- Murck H, Schubert MI, Schmid D, Schüssler P, Steiger A, Auer DP. (2009) The glutamatergic system and its relation to the clinical effect of therapeutic-sleep deprivation in depression – an MR spectroscopy study. *J. Psychiatr. Res.*; 43(3): 175–180
- Murphy FC, Sahakian BJ. (2001) Neuropsychology of bipolar disorder. *Br J Psychiatry*;178:S120–127.

Murphy M, Whitton AE, Deccy S, Ironside ML, Rutherford A, Beltzer M, Sacchet M, Pizzagalli DA (2020) Abnormalities in electroencephalographic microstates are state and trait markers of major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology* 45:2030–2037

Murray G, Michalak EE, Levitt AJ, Levitan RD, Enns MW, Morehouse R, Lam RW (2005): Therapeutic mechanism in seasonal affective disorder: do fluoxetine and light operate through advancing circadian phase? *Chronobiol Int* 22:937–943.

Murray MM, Brunet D, Michel CM. (2008) Topographic ERP analyses: a step-by-step tutorial review. *Brain Topogr*; 20:249–264.

Nayak, D., Valentin, A., Alarcon, G., Seoane, J. J. G., Brunnhuber, F., Juler, J., Polkey, C. E., and Binnie, C. D. (2004) ‘Characteristics of scalp electrical fields associated with deep medial temporal epileptiform discharges’, *Clin. Neurophysiol.*, 115, 1423–1435.

Niedermeyer, E., (1999) ‘The normal EEG of the waking adult’, Chapter 10, in *Electroencephalography, Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*, Eds E. Niedermeyer and F. Lopes da Silva, 4th edn, Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia, Pennsylvania, 174–188.

Nishida, K., Morishima, Y., Yoshimura, M., Isotani, T., Irisawa, S., Jann, K., Dierks, T., Strik, W., Kinoshita, T., Koenig, T. (2013). EEG microstates associated with salience and frontoparietal networks in frontotemporal dementia, schizophrenia and Alzheimer's disease. *Clin. Neurophysiol.* 124, 1106–1114.

Nolen-Hoeksema (2012) *Annual Review of Clinical Psychology* ; Volume 8, pp 161-187

Nolen-Hoeksema S, Stice E, Wade E, Bohon C. (2007) Reciprocal relations between rumination and bulimic, substance abuse and depressive symptoms in female adolescents. *Journal of Abnormal Psychology*; 116:198–207

Nolen-Hoeksema S. (2000) The role of rumination in depressive disorders and mixed anxiety/depressive symptoms. *Journal of Abnormal Psychology*; 109:504–511

Nolen-Hoeksema, S., & Hilt, L. M. (2009). Gender differences in depression.

Nugent AC, Davis RM, Zarate CA Jr, Drevets WC. (2013) Reduced thalamic volumes in major depressive disorder. *Psychiatry Res*; 213:179–185.

Nunez PL and Srinivasan R. (2014) *Electric fields of the brain: the neurophysics of EEG*. Oxford University Press.

Nusslock R, Shackman AJ, Harmon-Jones E, Alloy LB, Coan JA, Abramson LY. (2011) Cognitive vulnerability and frontal brain asymmetry: Common predictors of first prospective depressive episode. *Journal of Abnormal Psychology*.

- Nusslock, R., Walden, K., Harmon-Jones, E. (2015). Asymmetrical frontal cortical activity associated with differential risk for mood and anxiety disorder symptoms: an RDoC perspective. *Int. J. Psychophysiol.* 98 (2), 249–261
- O'donnell Bf, Vohs JI, Hetrick Wp, Carroll Ca, Shekhar A. (2004) Auditory Event-Related Potential Abnormalities In Bipolar Disorder And Schizophrenia. *Int J Psychophysiol*; 53:45–55.
- Olfson M, Marcus SC. (2009) National Patterns in Antidepressant Medication Treatment. *Arch Gen Psychiatry*; 66(8):848–856.
- Ozdamar, O., Yaylali, I., Jayakar, P., and Lopez, C. N. (1991) 'Multilevel neural network system for EEG spike detection', in *Computer-Based Medical Systems, Proceedings of the 4th Annual IEEE Symposium*, Eds I. N. Bankmann and J. E. Tsitlik, IEEE Computer Society, Washington DC
- Pascual-Marqui, R. D. (2002). Standardized Low-Resolution Brain Electromagnetic Tomography (SLORETA): Technical Details. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 24(Suppl D), 5-12.
- Pascual-Marqui (2007) "Discrete, 3d Distributed, Linear Imaging Methods Of Electric Neuronal Activity. Part 1: Exact, Zero Error Localization", Arxiv:0710.3341 [Math-Ph], October 17
- Patel, A.D.; Gibson, E.; Ratner, J.; Besson, M.; Holcomb, P.J.; et al. (1998). "Processing syntactic relations in language and music: An event-related potential study". *Journal of Cognitive Neuroscience.* 10 (6): 717–33.
- Patel, S. H., & Azzam, P. N. (2005). Characterization of N200 and P300: Selected studies of the event related potential. *International Journal of Medical Sciences*, 2, 147-154.
- Perich, T., Manicavasagar, V., Mitchell, P.B., Ball, J.R., Hadzi-Pavlovic, D. (2013). A randomized controlled trial of mindfulness-based cognitive therapy for bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 127, 333–343
- Perrin F, Pernier J, Bertrand O, Echallier JF. (1989) Spherical splines for scalp potential and current density mapping. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* Pascual-Marqui RD,
- Pflug B, Tölle R. (1971) Therapie endogener depressionen durch schlafentzug. *Nervenarzt* ; 42: 117–124.
- Pfurtscheller, G., Müller, G. R., Pfurtscheller, J., Gerner, H. J., and Rupp, R. (2003) 'Thought-control of functional electrical stimulation to restore hand grasp in a patient with tetraplegia', *Neurosci. Lett.*, 35, 33–36. *Neurophysiol.* 110
- Phelps EA, Ling S, Carrasco M. (2006) Emotion facilitates perception and potentiates the perceptual benefits of attention. *Psychol Sci* 17:292–9.

Pittenger, C., Duman, R. (2008) Stress, Depression, and Neuroplasticity: A Convergence of Mechanisms. *Neuropsychopharmacol* **33**, 88–109.

Pizzagalli, D. A., Sherwood, R. J., Henriques, J. B., & Davidson, R. J. (2005). Frontal brain asymmetry and reward responsiveness: a source-localization study. *Psychological science*, *16*(10), 805-813.

Pjrek E, Winkler D, Willeit M, Konstantinidis A, Thierry N, Kasper S. (2004): Menstrual disturbances a rare side-effect of brightlight therapy. *Int J Neuropsychopharmacol*; *7*:239–240.

Plomin, R., & Simpson, M. A. (2013). The future of genomics for developmentalists. *Development and Psychopathology*, *25*(4pt2), 1263-1278.

Poerio, G.L., Kellett, S., Totterdell, P. (2016). Tracking Potentiating States of Dissociation: An Intensive Clinical Case Study of Sleep, Daydreaming, Mood, and Depersonalization/Derealization. *Front Psychol* *7*, 1231.

Portela A. & Esteller, M. (2010). Epigenetic modifications and human disease. *Nature biotechnology*, *28*(10), 1057-1068.

Post, R. M., Rubinow, D. R., Uhde, T. W., Roy-Byrne, P. P., Linnoila, M., Rosoff, A., & Cowdry, R. (1989). Dysphoric mania: clinical and biological correlates. *Archives of General Psychiatry*, *46*(4), 353-358.

Praschak-Rieder N, Zill P, Winkler D, Brannath W, Fischer MB, Bondy B, Kasper S,

Singer EA (2008): Enhanced serotonin transporter function during depression in seasonal affective disorder. *Neuropsychopharmacology*; *33*:1503-1513

Prenoveau JM, Zinbarg RE, Craske MG, Mineka S, Griffith JW, Epstein AM. (2010) Testing a hierarchical model of anxiety and depression in adolescents: A tri-level model. *Journal of Anxiety Disorders*. *24*:334–344.

Price JL, Drevets WC. (2010) Neurocircuitry of mood disorders. *Neuropsychopharmacol* *35*:192–16

Priestley M.B. (1988) Current developments in time series modelling, *Journal of Econometrics*, Volume 37, Issue 1, Pages 67-86

Reck C., Stehle E., Reinig K. et al (2009) Maternity blues as a predictor of DSM-IV depression and anxiety disorders in the first three months postpartum. *Journal of Affective Disorders*, *113*: 77–87.

Reinke B, Van de Ven V, Matura S, Linden DEJ, Oertel-Knöchel V. (2013) Altered intrinsic functional connectivity in language-related brain regions in association with verbal memory performance in euthymic bipolar patients. *Brain Sci*

Rennie CJ, Robinson PA, Wright JJ. (2002) Unified neurophysical model of EEG spectra and evoked potentials. *Biol Cybern.*;86: 457–471

Rieger K, Hernandez LD, Baenninger A, Koenig T. (2016) 15 years of microstate research in schizophrenia -Where are we? A meta-analysis. *Front Psychiatry*;7:1–7

Roach B. J., Mathalon D.H. (2008) “Event-Related EEG Time-Frequency Analysis: An Overview of Measures and An Analysis of Early Gamma Band Phase Locking in Schizophrenia”, *Schizophrenia Bulletin*, 34, 907-26

Robinson, R. G., & Downhill, J. E. (1995). Lateralization of psychopathology in response to focal brain injury. In R. J. Davidson & K. Hugdahl (Eds.), *Brain asymmetry* (pp. 693–711). The MIT Press.

Romanczuk-Seiferth N., Pöhlend L., Mohnke S., Garbusow M., Erk S., Haddad L., Grimm O., Tost H., Meyer-Lindenberg A, Walter H., Wüstenberg T., Heinz A. (2014) Larger amygdala volume in first-degree relatives of patients with major depression, *NeuroImage: Clinical*, Volume 5, Pages 62-68,

Rothenberg A. (2001) Bipolar illness, creativity, and treatment. *Psychiatr Q*;72:131–147

Rousseeuw, P.J. (1984). Least Median of Squares Regression. *Journal of the American Statistical Association* 79, 871–880.

Rousseeuw, P.J., Driessen, K.V. (1999). A Fast Algorithm for the Minimum Covariance Determinant Estimator. *Technometrics* 41, 212–223

Rybakowski JK, Dmitrzak-Węglarz M, Kliwicki S, Hauser J. (2014) Polymorphism of circadian clock genes and prophylactic lithium response. *Bipolar Disord.* 16: 151–158.

Sabesan P, Lankappa S, Khalifa N, Krishnan V, Gandhi R, Palaniyappan L. (2015) Transcranial magnetic stimulation for geriatric depression: Promises and pitfalls. *World J Psychiatr* 2015; 5(2): 170-181

Sackeim HA, Dillingham EM, Prudic J, Cooper T, McCall WV, Rosenquist P, Isenberg K, Garcia K, Mulsant BH, Haskett RF. (2009) Effect of concomitant pharmacotherapy on electroconvulsive therapy outcomes: short-term efficacy and adverse effects. *Arch Gen Psychiatry*; 66(7):729-37

Sackeim HA, Prudic J, Fuller R, Keilp J, Lavori PW, Olfson M. (2007) The cognitive effects of electroconvulsive therapy in community settings. *Neuropsychopharmacology.* 32(1):244-54.

Sadaghiani S, D’Esposito M. (2015). Functional characterization of the cinguloopercular network in the maintenance of tonic alertness. *Cereb Cortex* 25:2763–73

- Salomon RM, Delgado PL, Licinio J, Krystal JH, Heninger GR, Charney DS. (1994) Effects of sleep deprivation on serotonin function in depression. *Biol. Psychiatry*; 36: 840–846.
- Sandler J., Joffe W.G. (1965). Notes on Childhood Depression. *International Journal of Psycho-Analysis*, 46, 88-96.
- Satterthwaite TD, Kable JW, Vandekar L, Katchmar N, Bassett DS, Baldassano CF, et al. (2015) Common and dissociable dysfunction of the reward system in bipolar and unipolar depression. *Neuropsychopharmacol* 40:2258–68. doi: 10.1038/npp.2015.75
- Schildkraut, J. J. (1965). The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *American journal of Psychiatry*, 122(5), 509-522.
- Segal, Z. V., Williams, J. M. G., & Teasdale, J. D. (2002). *Mindfulness-based cognitive therapy for depression: A new approach to preventing relapse*. New York, NY: The Guilford Press
- Seitzman, B.A., Abell, M., Bartley, S.C., Erickson, M.A., Bolbecker, A.R., Hetrick, W.P. (2017). Cognitive manipulation of brain electric microstates. *Neuroimage* 146, 533-544
- Seligman ME. (1972) Learned helplessness. *Annual Review of Medicine*: 207–412.
- Serrano Cardona L, Muñoz Mata E (2013) *Parainfo Digital*. *Early Hum Dev* 83:1–11
- Service et al. (2007) pp. 1200–1202
shared among anxiety spectrum phenotypes.
- Shen T, Qiu M, Li C, Zhang J, Wu Z, Wang B, et al. (2014) Altered spontaneous neural activity in first-episode, unmedicated patients with major depressive disorder. *Neuroreport*
- Shoker, L., Sanei, S., and Chambers, J. (2005) ‘Artefact removal from electroencephalograms using a hybrid BSS–SVM algorithm’, *IEEE Signal Process. Lett.*, 12(10)
- Solomon DA, Leon AC, Endicott J, Coryell WH, Mueller TI, et al. (2003) Unipolar mania over the course of a 20-year follow-up study. *Am J Psychiatry*; 160:2049–51.
- Souza Vb, Muir Wj, Walker Mt Et Al. (1995) Auditory P300 Event-Related Potentials And Neuropsychological Performance In Schizophrenia And Bipolar Affective Disorder. *Biol Psychiatry*; 37:300–310.
- Speckmann, E.-J., and Elger, C. E. (1999) ‘Introduction to the neurophysiological basis of the EEG and DC potentials’, in *Electroencephalography Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*, Eds E. Niedermeyer and F. Lopes da Silva, 4th edn, Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia, Pennsylvania

Spencer WA, Kandel ER. (1968) Cellular and integrative properties of the hippocampal pyramidal cell and the comparative electrophysiology of the cortical neurons. *Int J Neurol* p. 266-296

Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RE, (1970). *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. Palo Alto, CA, USA: Consulting Psychologists Press

Spinhoven, P., Penelo, E., De Rooij, M., Penninx, B. W., & Ormel, J. (2014). Reciprocal effects of stable and temporary components of neuroticism and affective disorders: results of a longitudinal cohort study. *Psychological medicine*, *44*(2), 337-348.

Steiger, S. S., Valcu, M., Spoelstra, K., Helm, B., Wikelski, M., & Kempenaers, B. (2013). When the sun never sets: diverse activity rhythms under continuous daylight in free-living arctic-breeding birds. *Proceedings. Biological sciences*

Sterman, M. B., MacDonald, L. R., and Stone, R. K. (1974) 'Biofeedback training of sensorimotor EEG in man and its effect on epilepsy', *Epilepsia*, *15*, (395–416

Stetler C, Miller GE. (2011) Depression and hypothalamic-pituitary-adrenal activation: a quantitative summary of four decades of research. *Psychosom Med.*;73(2):114-26

Strakowski SM, Adler CM, Almeida J, Altshuler LL, Blumberg HP, Chang KD, et al. (2012) The functional neuroanatomy of bipolar disorder: A consensus model. *Bipolar Disorder*

Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. (2000) Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*;157(10):1552-62.

Tadayonnejad R, Yang S, Kumar A, Ajilore O. (2015) Clinical, cognitive, and functional connectivity correlations of resting-state intrinsic brain activity alterations in unmedicated depression. *J Affective Disord* 172:241–50.

Taki Y, Kinomura S, Awata S, et al. (2005); Male elderly subthreshold depression patients have smaller volume of medial part of prefrontal cortex and precentral gyrus compared with age-matched normal subjects: a voxel-based morphometry. *J Affect Disord*. 88:313–320.

Terman JS, Terman M, Schlager D, Rafferty B, Rosofsky M, Link MJ, Gallin PF, Quitkin FM. (1990): Efficacy of brief, intense light exposure for treatment of winter depression. *Psychopharmacol Bull*; 26:3–11.

Thase ME, Denko T. (2008) Pharmacotherapy of mood disorders. *Rev Clin Psychol*. 4:53-91.

Thase, M. E. (2009). Neurobiological aspects of depression. In I. H. Gotlib & C. L. Hammen (Eds.), *Handbook of depression* (pp. 187–217). The Guilford Press

- Tottolo A. (2010). “Oscillazioni ad alta frequenza nei tracciati EEG intracranici”. Tesi di laurea magistrale, Università degli studi di Padova
- Tsai, J. L., & Chentsova-Dutton, Y. (2002). Understanding depression across cultures.
- Tsuno, Norifumi, Besset, Alain; Ritchie, Karen (2005) *The Journal of clinical psychiatry; Sleep and Depression*, 66
- Urretavizcaya M, Moreno I, Benloch L, et al. (2003) Auditory event-related potentials in 50 melancholic patients: increased N100, N200 and P300 latencies and diminished P300 amplitude. *J Affect Disord.* 74:293–297.
- Valens C. (1999) “A Really Friendly Guide to Wavelets”.
- Van Cauter E., Turek FW. (1986): Depression: a disorder of timekeeping? *Perspect Biol Med*;29:510–519
- Van De Ville, D., Michel, C.M. (2010). BOLD correlates of EEG topography reveal rapid resting-state network dynamics.
- Vand de Ville (2010) EEG microstate sequences in healthy humans at rest reveal scale-free dynamics"
- Vautier, S., Pohl, S. (2009). Do balanced scales assess bipolar constructs? The case of the STAI scales. *Psychol Assess* 21, 187–193
- Vellante F, Ferri F, Baroni G, Croce P, Migliorati D, Pettoruso M, De Berardis D, Martinotti G, Zappasodi F, Giannantonio M Di (2020) Euthymic bipolar disorder patients and EEG microstates: a neural signature of their abnormal self experience? *J Affect Disord* 272:326–334
- Verboven, S., Hubert, M. (2005). LIBRA: a MATLAB library for robust analysis. *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems* 75, 127–136
- Vidal, J. J. (1973) ‘Direct brain–computer communication’, *Ann. Rev. Biophys. Bioengng*, 2, 157–158.
- Vidal, J. J. (1977) ‘Real-time detection of brain events in EEG’, *IEEE Proc.* 65, 633–664.
- Vidaurre, C., Schogl, A., Cabeza, R., Scherrer, R., and Phertscheller, G. (2006) ‘A fully on-line adaptive BCI’, *IEEE Trans. Biomed. Engng*, 53(6) 1214–1219.
- Vieta E, Berk M, Schulze TG, Carvalho AF, Suppes T, Calabrese JR, Gao K, Miskowiak KW, Grande I (2018) bipolar disorders. *Nat Rev Dis Prim.*
- Vogel G. (1983) Prove per la privazione del sonno REM come meccanismo d'azione dei farmaci antidepressivi. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*

WANG, J. (2005). Work stress as a risk factor for major depressive episode(s). *Psychological Medicine*, 35(6), 865-871. doi:10.1017/

Watson D, Gamez W, Simms LJ. (2005) Basic dimensions of temperament and their relation to anxiety and depression: A symptom-based perspective. *Journal of Research in Personality*.

Whitton AE, Decy S, Ironside ML, Kumar P, Beltzer M, Pizzagalli DA. (2018) EEG source functional connectivity reveals abnormal high-frequency communication among large-scale functional networks in depression. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*;3

WHO World Mental Health Survey Consortium. (2004). Prevalence, severity, and unmet need for treatment of mental disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Jama*, 291(21), 2581-2590.

Willcutt, E., & McQueen, M. (2010). Genetic and environmental vulnerability to bipolar spectrum disorders.

Willeit M, Praschak-Rieder N, Neumeister A, Zill P, Leisch F, Stastny J, Hilger E, Thierry N, Konstantinidis A, Winkler D, Fuchs K, Sieghart W, Aschauer H, Bondy B, Kasper S (2003): A polymorphism (5-HTTLPR) in the serotonin transporter promoter gene is associated with DSM-IV depression subtypes in seasonal affective disorder. *Mol Psychiatry* 8: 942–946.

Williams JBW, Kobak KA. (2008) Development and reliability of a structured interview guide for the Montgomery Asberg depression rating scale (sigma). *Br J Psychiatry* 192:52–8. doi: 10.1192/bjp.bp.106.032532

Williams, J.M.G. (2008) Mindfulness, Depression and Modes of Mind. *Cogn Ther Res* 32, 721

Wirz-Justice A, Benedetti F, Terman M. (2013) Chronotherapeutics for affective disorders. A clinician's manual for light and wake therapy. Basel: Karger

Wirz-Justice A. (2008): Diurnal variation of depressive symptoms. *Dialogues Clin Neurosci*; 10:337–343.

Wirz-Justice A., Van den Hoofdakker RH. (1999) Sleep deprivation in depression: what do we know, where do we go? *Biol. Psychiatry*

Wisner KL, Hanusa BH, Stull S, Terman M. (2007): Light therapy for bipolar disorder: a case series in women. *Bipolar Disord*; 9:918–927.

- Wolpaw, J. R., and McFarland, D. J. (2003) 'Control of two-dimensional movement signal by a non-invasive brain-computer interface in human', *Natl Acad. Sci. (USA)*, 101, 17849–17854
- Wolpaw, J. R., Birbaumer, N., Heetderks, W. J., McFarland, D. J., Peckham, P. H., Schalk, G., Donchin, E., Quatrano, L. A., Robinson, C. J., and Vaughan, T. M. (2000) 'Brain-computer interface technology: a review of the first international meeting', *IEEE Trans. Rehabil. Engng*, 8(2), 164–173.
- Wong RKS, Miles R, Traub RD. (1984). Local circuit interactions in synchronization of cortical neurones. *J Exp Biol* 112:169-178
- Wu J, Buchsbaum MS, Gillin JC, Tang C, Cadwell S, Wiegand M. et al. (1999) Prediction of antidepressant effects of sleep deprivation by metabolic rates in the ventral anterior cingulate and medial prefrontal cortex. *Am. J. Psychiatry*; 156(8): 1149–1158.
- Wu JC, Bunney WE. (1990) The biological basis of an antidepressant response to sleep deprivation and relapse: review and hypothesis. *Am. J. Psychiatry*; 147(1): 14–21
- Wu JC, Gillin JC, Buchsbaum MS, Schachat C, Darnall LA, Keator DB. et al. (2008) Sleep deprivation PET correlations of Hamilton symptom improvement ratings with changes in relative glucose metabolism in patients with depression. *J. Affect. Disord*; 107(1–3): 181–186.
- Wu JC, Kelsoe JR, Schachat C, Bunney BG, Demodena A, Golshan S, Gillin JC, Potkin SG, Bunney WE. (2009): Rapid and sustained antidepressant response with sleep deprivation and chronotherapy in bipolar disorder. *Biol Psychiatry*; 66:298– 301.
- Wu X, Lin P, Yang J, Song H, Yang R, Yang J. (2016). Dysfunction of the cinguloopercular network in first-episode medication-naive patients with major depressive disorder. *J Affective Disorder*
- Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. (1978) A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry* 133:429–35. doi: 10.1192/bjp.133.5.429
- Young, K.D., Bodurka, J., Drevets, W.C. (2016). Differential neural correlates of autobiographical memory recall in bipolar and unipolar depression. *Bipolar Disorders* 18, 571–582
- Zhang S, Li, C-SR. (2013) Functional connectivity mapping of the human precuneus by resting state fMRI. *Neuroimage*; 59:3548–3562
- Zhang Y, Yu C, Zhou Y, Li K, Li C, Jiang T. (2009) Decreased gyrification in major depressive disorder. *Neuroreport*; 20:378–380.
- Zhong X, Pu W, Yao S. (2016) Functional alterations of fronto-limbic circuit and default mode network systems in first-episode, drug-naïve patients with major depressive disorder: a meta-analysis of resting-state fMRI data. *J Affective Disord* 206:280–86

