



**UNIVERSITÀ DELLA VALLE D'AOSTA
UNIVERSITÉ DE LA VALLÉE D'AOSTE**

**DIPARTIMENTO DI SCIENZE UMANE E SOCIALI
CORSO DI LAUREA IN SCIENZE E TECNICHE PSICOLOGICHE**

ANNO ACCADEMICO 2022/2023

**TESI DI LAUREA
SINDROMI DISESECUTIVE E DEPRESSIONE: UN CONFRONTO**

DOCENTE 1° relatore: Prof. BROMBIN DAVIDE
ALBERTO

STUDENTE: 20D03206 FAVRO REBECCA

INDICE

Introduzione.....	3
Capitolo I – Le sindromi disesecutive.....	5
1.1 Sindrome disesecutiva prefrontale dorsolaterale.....	8
1.2 Sindrome disesecutiva orbitofrontale.....	11
1.3 Sindrome disesecutiva cingolata anteriore.....	14
Capitolo II – La depressione.....	19
2.1 Introduzione	20
2.2 Plasticità neuronale e cambiamenti cerebrali nella depressione.....	22
2.3 Cambiamenti neurotrasmettitoriali.....	29
Capitolo III – Analisi differenziale sindrome disesecutiva cingolata anteriore e depressione..	34
3.1 Somiglianze e differenze relative a cause, durata, decorso e trattamento.....	34
3.2 Somiglianze e differenze a livello sintomatologico.....	39
3.3 Somiglianze e differenze a livello cerebrale.....	41
Conclusione.....	46
Riferimenti bibliografici.....	49

INTRODUZIONE

Quella della depressione è una tematica che ha da sempre suscitato in me un particolare interesse.

Il termine depressione è ormai entrato a far parte del gergo comune da numerosi anni e viene spesso utilizzato nelle conversazioni quotidiane, seppur a volte in maniera erranea: infatti, sebbene la diffusione di questo termine anche nell'eloquio quotidiano gli abbia consentito di uscire dall'ambito esclusivamente clinico-medico, ha al contempo generato molta confusione rispetto alla concezione e alle conseguenze della malattia, portando così a confondere molto spesso stati di forte tristezza con un vero e proprio stato di depressione.

Sia la presenza di questo insieme di idee confuse e talvolta incoerenti sulla depressione, sia il percorso di studio universitario intrapreso, il quale mi ha consentito di acquisire una visione più chiara e globale rispetto a tale disturbo, mi hanno spinto a voler dare il mio contributo per fare maggiore chiarezza su questa malattia. Un'altra motivazione che mi ha spinto a voler trattare questo tema è stata la presenza in famiglia di molteplici casi di depressione reattiva, aspetto che ha fatto sì che la depressione diventasse una tematica che sento molto vicina.

Aldilà di queste motivazioni più prettamente personali, il mio interesse è cresciuto sempre più anche alla luce delle recenti dichiarazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), secondo le quali entro il 2030 la depressione potrebbe diventare la malattia maggiormente diffusa a livello mondiale, superando anche le patologie cardiache [Organizzazione Mondiale della Sanità, 2017].

L'argomento principale di questa tesi doveva quindi essere la depressione e i suoi aspetti, ma, essendo un argomento largamente trattato nella letteratura sui disturbi mentali e, di conseguenza, anche ampiamente studiato, ho deciso comunque di trattarla, ma in relazione ad un altro insieme di patologie, ossia le sindromi disesecutive. A differenza della depressione, le sindromi disesecutive risultano essere poco studiate e si tratta di un argomento poco presente all'interno della letteratura scientifica, per cui un loro approfondimento potrebbe risultare innovativo.

L'obiettivo della tesi sarà, infatti, quello di mettere a confronto la depressione con una specifica forma di sindrome disesecutiva, cioè quella che colpisce la corteccia cingolata anteriore, in quanto le similitudini che presentano queste due condizioni mediche potrebbero portare a confondere l'una con l'altra.

Passando ai temi approfonditi, il lavoro si struttura in tre capitoli: il primo capitolo è dedicato all'approfondimento delle sindromi disesecutive, il secondo capitolo è dedicato all'approfondimento della depressione e il terzo capitolo contiene un tentativo di analisi differenziale tra la depressione e la sindrome disesecutiva cingolata anteriore.

Il primo capitolo parte da una breve introduzione in cui è contenuta una presentazione sia dei lobi frontali con le relative funzioni/ruoli svolte, sia delle funzioni esecutive in quanto si tratta di elementi che stanno alla base delle sindromi disesecutive. In seguito, vengono approfondite le tre principali tipologie di sindromi: sindrome disesecutiva prefrontale dorsolaterale, sindrome disesecutiva orbitofrontale e sindrome disesecutiva cingolata anteriore. Per ciascuna di esse vengono presentate le diverse regioni della corteccia frontale coinvolte, i sintomi che si possono manifestare ed eventuali test che possono essere somministrati per verificare i deficit connessi e/o la perdita delle specifiche funzioni esecutive relative alla parte di corteccia lesionata.

Il secondo capitolo è focalizzato invece sulla depressione, per cui la parte introduttiva prevede una descrizione globale della malattia con particolare riferimento ai criteri diagnostici contenuti nel DSM-5, una descrizione delle cause e dei sintomi e le possibili diverse tipologie di trattamenti che possono essere applicati ai fini di un miglioramento/guarigione. Il capitolo è strutturato in tre sottocapitoli nei quali sono trattati rispettivamente i sintomi in maniera più specifica, i cambiamenti cerebrali e neurotrasmettitoriali che si verificano nei quadri di depressione.

Infine, il terzo capitolo contiene l'analisi differenziale tra depressione e sindrome disesecutiva, nel quale è stato elaborato un confronto tra le due patologie a livello di cause, durata, decorso e trattamento, a livello sintomatologico e a livello, anche in questo caso, di cambiamenti cerebrali e/o neurotrasmettitoriali. Per ciascun aspetto trattato vengono approfondite sia le somiglianze, sia le differenze tra le due condizioni mediche.

Il presente lavoro si propone l'obiettivo, quindi, di approfondire da un lato, il tema delle sindromi disesecutive, dato il numero ridotto di studi e ricerche in questo ambito, e, dall'altro, di fornire un possibile strumento, seppur solo a livello teorico, per distinguere la depressione dalla sindrome cingolata anteriore e viceversa ed evitare possibili ed/od eventuali confusioni tra i due quadri clinici.

Capitolo I – LE SINDROMI DISESECUTIVE

INTRODUZIONE

I lobi frontali, grazie alle molteplici connessioni delle loro aree corticali con altre regioni cerebrali, sono responsabili di molte attività di livello superiore.

I lobi frontali si occupano della regolazione di molteplici aspetti del comportamento adattivo all'ambiente e del controllo dei processi cognitivi superiori che agiscono nelle situazioni quotidiane complesse e in contesti non abituali [Grossi, Trojano, 2013]. In particolare, si occupano di <<organizzazione ed esecuzione dei movimenti, ragionamento, comunicazione, regolazione del comportamento emotivo>> [Grossi, Trojano 2013, p. 36]. Inoltre, ricerche recenti hanno messo in evidenza il coinvolgimento dei lobi frontali nel controllo di funzioni cognitive raffinate come la metacognizione e la cognizione sociale (la capacità di riflettere sugli stati mentali propri e altrui), le quali rivestono un ruolo centrale per la realizzazione di condotte adattive [Burgess, Gilbert e Dumontheil, 2007; Godefroy *et al.*, 2010].

I lobi frontali, specialmente la regione più anteriore (ovvero i lobi prefrontali) sono maggiormente sviluppati nell'uomo rispetto ai primati e, per questo motivo, le regioni collocate in queste aree si occupano di funzioni particolarmente complesse [Benedetti]. I lobi frontali costituiscono circa un terzo della corteccia cerebrale e presentano molteplici unità anatomiche, ognuna delle quali presenta connessioni con altre regioni corticali e sottocorticali. Danni ai lobi frontali possono compromettere in molti modi un insieme complesso di sistemi neuroanatomici e funzionali [Damasio, Anderson, Tranel, 1993].

Pazienti con lesioni unilaterali o bilaterali dei lobi frontali possono presentare disturbi del comportamento, in funzione della sede, all'estensione e alla localizzazione della lesione [Grossi, Trojano, 2013]. Harlow [1848; 1868] è stato il primo a descrivere una rilevante modificazione del comportamento e della personalità a seguito di una lesione frontale attraverso il noto caso del paziente Phineas Gage. Prima del trauma, era un uomo equilibrato e tranquillo, mentre in seguito ad un incidente sul lavoro che ha determinato la lesione di entrambi i lobi frontali [Damasio *et al.*, 1994], il paziente è divenuto incostante, volubile, irriverente, aggressivo e intollerante verso restrizioni e consigli.

Sono stati condotti numerosi studi clinici sulle modificazioni comportamentali a seguito di lesioni dei lobi frontali: nello specifico, è stato osservato che il cambiamento comportamentale dipende dalla sede, dall'estensione e dalla localizzazione della lesione. Blumer e Benson [1975]

hanno evidenziato come lesioni delle aree laterali (convessità emisferica) comportino una personalità pseudo-depressa, caratterizzata da perdita di iniziativa, di spontaneità e da una riduzione delle espressioni emozionali a livello mimico e vocale; invece, lesioni alla corteccia orbitaria determinano una personalità di tipo pseudo-psicopatico, caratterizzata da infantilismo, euforia, risposte emotive impulsive, irrequietezza e comportamenti sociali inadatti [Bruner, Benson, 1975].

Inoltre, la varietà dei disturbi del comportamento può essere determinata anche dalla personalità premorbosa del paziente e da variabili psicologiche e ambientali, le quali non hanno una correlazione diretta con la lesione cerebrale, oltre che da fattori biologici come il tipo di eziologia [Gainotti, 1996].

Nauta [1971] sosteneva che la funzione dei lobi frontali consisteva nel modulare e controllare i meccanismi emozionali sottesi al sistema limbico: i lobi frontali presentano infatti numerose



connessioni con l'ipotalamo e l'amigdala (strutture del sistema limbico) le quali trasmettono informazioni relative agli stati emotivi e motivazionali dell'individuo. In relazione alla presenza, nei lobi frontali, di informazioni provenienti dall'esterno e dall'interno dell'organismo, è stata formulata l'ipotesi secondo cui una lesione in questa sede potrebbe determinare una dissociazione tra la valutazione cognitiva delle situazioni ambientali e l'esperienza emozionale conseguente. Questo spiegherebbe anche lo sviluppo dell'incapacità

Figura 1 - lobi frontali

di anticipazione in seguito a lesioni frontali, oltre che alla messa in atto di condotte emozionali e socialmente inappropriate [Stuss, Gow, Hetherington, 1992]. (Figura 1)

La corteccia prefrontale è coinvolta nella formulazione e nell'esecuzione di schemi complessi di azione e nel controllo dei processi cognitivi di ordine superiore che agiscono in contesti non abituali e in situazioni complesse e/o conflittuali; queste attività mentali costituiscono le "funzioni frontali", anche note come "funzioni esecutive" [Grossi, Trojano, 2013].

Sin dal passato le funzioni esecutive sono da sempre state associate ai lobi prefrontali [Benedetti]. In termini generali, le funzioni esecutive si riferiscono all'insieme dei processi

mentali top-down necessari per l'elaborazione di schemi cognitivo-comportamentali adattivi in risposta a condizioni ambientali nuove e impegnative [Owen 1997, Caltagirone, Costa, 2014]. Sono meccanismi cognitivi che consentono di ottimizzare la prestazione in situazioni che richiedono la simultanea attivazione di processi cognitivi differenti [Baddeley, 1986]. È possibile distinguere tre funzioni esecutive principali, quali l'inibizione (per esempio, controllo inibitorio, autocontrollo e inibizione comportamentale) la quale modifica la risposta in relazione alle contingenze ambientali, controllo delle interferenze (attenzione selettiva e inibizione cognitiva), memoria di lavoro (WM) e flessibilità cognitiva (ovvero la *set shifting*). Queste diverse tipologie di funzioni si possono combinare per generare funzioni esecutive di ordine superiore, come il ragionamento, l'abilità di problem-solving e la pianificazione e valutazione delle strategie più adeguate da utilizzare in relazione ad un fine specifico. [Letho *et al.*, 2003; Miyake *et al.*, 2000; Caltagirone, Costa, 2014].

Il deterioramento delle funzioni esecutive dà luogo a quadri clinici molto diversi tra loro che determinano le cosiddette sindromi disesecutive.

I primi studi sulle alterazioni dei lobi frontali avevano messo in luce un insieme vasto di cambiamenti comportamentali, sia difettivi (ad esempio la perdita di iniziativa e riduzione delle risposte emotive verso stimoli esterni), sia produttivi (ad esempio aumento della disinibizione, stato euforico e aumento dell'impulsività). Harlow [1868] condusse alcune osservazioni cliniche che spostarono l'interesse verso i deficit cognitivi che si manifestavano in pazienti con lesioni ai lobi frontali e verso la comprensione dei meccanismi sottostanti ai deficit, mentre, studi più recenti [Godefroy *et al.* 1999, Smith e Jonides, 1999] hanno portato lo studio dei lobi frontali al centro della ricerca neuroscientifica, grazie sia agli sviluppi della psicologia cognitiva, sia alla diffusione di nuove tecniche di indagine come quelle di neuroimaging funzionale.

Uno studio di Bianchi sugli effetti delle lesioni cerebrali negli animali ha consentito di associare il concetto di "sindrome" ad un danno dei lobi frontali. Secondo Bianchi, i lobi frontali rappresentavano <<il luogo della coordinazione e della integrazione dei prodotti dell'elaborazione di numerose aree motorie e sensoriali della corteccia cerebrale>>. In secondo luogo, l'autore dello studio ha individuato le principali modificazioni da deficit frontale, come difficoltà nel controllo attenzionale, deficit della memoria, scarsa abilità nella coordinazione dei vari passaggi di un processo finalizzato ad un compito, alterazioni della regolazione emotiva

e relativi cambiamenti nella condotta sociale, modificazioni nella motivazione e conseguente comportamento apatico [Grossi, Trojano, 2013].

Tuttavia, il concetto di sindrome disesecutiva è stato utilizzato per la prima [Baddeley, Wilson, 1988] volta per fare riferimento ad un paziente con un quadro clinico complesso dovuto ad una lesione frontale bilaterale, il quale mostrava difficoltà legate alla capacità di memoria a lungo termine e un'elevata difficoltà nella risoluzione di compiti di pianificazione di strategie [Grossi, Trojano, 2013]. Successivamente, la ricerca si è occupata di numerosi casi di pazienti con diversi deficit alle funzioni esecutive che hanno dato luogo a quadri clinici molto differenziati, al punto che è necessario parlare di diverse sindromi disesecutive e non di un'unica sindrome.

Nei primati e negli esseri umani, è possibile distinguere tre diverse regioni della corteccia prefrontale, rispettivamente una regione laterale (anche definita come dorsolaterale), una regione mediale e una regione orbitale, la quale può essere suddivisa in due porzioni ulteriori, ovvero una mediale e una laterale [Grossi, Trojano, 2013]. Ciascuna di queste regioni costituisce una parte di diversi circuiti corticosottocorticali e, se subisce delle lesioni, può dar luogo a diversi disturbi cognitivi o comportamentali [Grossi, Trojano, 2013]. Le aree frontali, infatti contribuiscono alla costruzione di circuiti neuronali complessi insieme a strutture sottocorticali differenti, quali il talamo, l'amigdala, i gangli della base e il cervelletto [*ibidem*]. Alcuni studi [Cummings 1993, Pugh e Lipsitz 2001, Tekin e Cummings, 2002] hanno ampliato il concetto di circuiti corticosottocorticali anche all'uomo, sostenendo che il corretto funzionamento di questi circuiti medi l'attività motoria, la cognizione e l'emozione dell'uomo.

Danni o lesioni a questi circuiti possono determinare tre differenti tipologie di sindromi disesecutive: la sindrome disesecutiva prefrontale dorsolaterale, sindrome disesecutiva orbitofrontale e sindrome disesecutiva cingolata anteriore.

1.1 SINDROME DISESECUTIVA PREFRONTALE DORSOLATERALE

Il circuito prefrontale dorsolaterale (Figura 2) è costituito da neuroni collocati sulla superficie dorsolaterale del lobo frontale ed è strettamente interconnesso con diverse aree frontali e parietali [Grossi, Trojano, 2013]. Grazie a tali connessioni, il circuito dorsolaterale è coinvolto in diversi processi cognitivi: attenzione e memoria, linguaggio, abilità visuo-spaziali e funzioni

esecutive (capacità di problem-solving, capacità di pianificazione di azioni, capacità di modificazione dei comportamenti in risposta a stimoli esterni) [*ibidem*].

Le lesioni prefrontali dorsolaterali presentano come disturbi più evidenti un'elevata e facile distraibilità, la tendenza a focalizzare l'attenzione su stimoli non rilevanti provenienti dal contesto, una capacità ridotta nel giudizio e nella

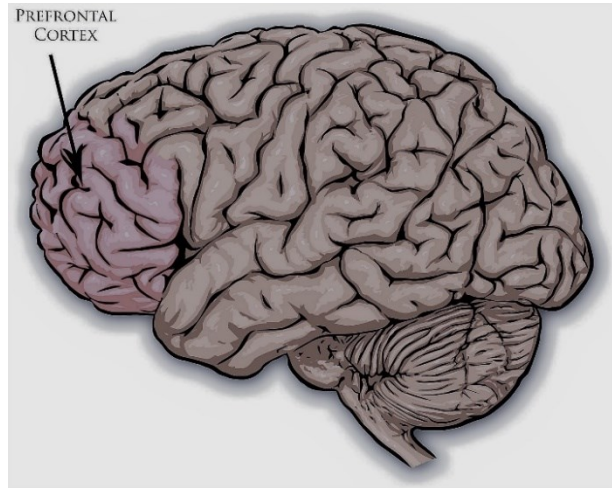


Figura 2 - corteccia prefrontale dorsolaterale

valutazione critica di una situazione, scarsa flessibilità cognitiva e difficoltà nell'affrontare situazioni complesse. Inoltre, l'incapacità di tenere tutte le informazioni rilevanti attive nella mente e l'intrusione di azioni non adeguate rispetto all'obiettivo prefissato determinano un comportamento che appare disorganizzato e caotico [Grossi, Trojano, 2013].

La disorganizzazione e l'incapacità di pianificare il comportamento interferisce maggiormente con la selezione e l'organizzazione degli schemi comportamentali appropriati per fronteggiare situazioni e compiti nuovi, mentre non sembrerebbe interferire con l'esecuzione di risposte automatiche e abituali. In uno studio di Penfield ed Evans [1935], per esempio, è stato dimostrato che un paziente può eseguire in maniera adeguata tutte le singole azioni necessarie per preparare una pietanza ma non riuscire a preparare un intero pasto, tranne nel caso in cui gli sia indicato l'ordine esatto con cui mettere in atto i diversi passaggi. La scarsa o nulla capacità nel pianificare il comportamento spiegherebbero le grandi difficoltà riscontrate in questo tipo di pazienti nella conduzione e svolgimento delle normali attività della vita quotidiana [Penfield, Evans, 1935].

Alcuni test neuropsicologici misurano proprio la capacità di programmare un comportamento in funzione di uno scopo. Tra questi test vi è il *test delle Torri di Hanoi*: il soggetto deve spostare alcuni dischi impilati su tre pioli al fine di riprodurre una determinata disposizione, impiegando il numero minore di mosse. È stata creata anche una versione semplificata di questo test denominata *Torri di Londra*, la quale ha reso possibile osservare che i pazienti con lesione prefrontale dorsolaterale hanno una maggiore tendenza a violare le regole del test e, inoltre, necessitano di una quantità di tempo maggiore e di un numero superiore di mosse rispetto a soggetti normali [Shallice, 1982].

I deficit di pianificazione presenti in pazienti con lesioni a questa regione possono essere attribuiti ad una efficacia ridotta dei processi di memorizzazione a breve termine, monitoraggio e manipolazione delle informazioni, essenziali per produrre una risposta rivolta ad un compito [Grossi, Trojano, 2013]. Secondo alcuni studi neurofunzionali [Koechlin *et al.*, 2000] la porzione anteriore della corteccia dorsolaterale mantiene attiva la rappresentazione dello scopo finale mentre si procede con l'attuazione dei processi intermedi. La pianificazione andrebbe dunque intesa come un processo articolato che coinvolge diverse operazioni cognitive, tra le quali la *working memory* che ha sicuramente un ruolo centrale, il contributo della corteccia dorsolaterale e delle altre aree frontali, incluse la corteccia orbitofrontale e quella prefrontale mediale [*ibidem*].

Il comportamento del paziente con lesione dorsolaterale è inoltre caratterizzato da rigidità e dalla tendenza ad attuare risposte ripetitive, i cosiddetti comportamenti pervasivi. La rigidità comportamentale è una delle caratteristiche più tipiche del paziente con lesione frontale e può essere misurata da alcuni test neuropsicologici nei quali il paziente deve modificare il proprio comportamento in relazione alle richieste dello sperimentatore [Grossi, Trojano, 2013]. Un esempio è il *Wisconsin Card Sorting Test* (WCTS) [Grant, Berg, 1948], una prova per valutare le funzioni frontali del paziente e viene utilizzato per valutare la flessibilità nella scelta delle strategie di problem-solving e per la valutazione dell'incapacità di astrazione oltre che della perseverazione [Journal of General Psychology, 1948]. Questo test ha consentito di dimostrare che l'errore più frequente commesso da pazienti con questo tipo di lesione è dovuto alle perseverazioni. Questo fenomeno è dovuto a una difficoltà nella capacità di selezione di nuove risposte basandosi su indicazioni esterne, con la ripetizione di comportamenti attuati in precedenza ma che non risultano essere più efficaci rispetto allo scopo [Grossi, Trojano, 2013].

Le perseverazioni, tuttavia, non sono frequenti in tutti i pazienti; infatti, alcuni di essi tendono a mostrare un numero ridotto di quest'ultime e mostrano, per contro, una difficoltà nel seguire un criterio con costanza: in questo caso ci sarà una tendenza alla perdita di criterio, intesa come incapacità di controllare informazioni interferenti o a mantenere l'attenzione attiva durante un intervallo di tempo prolungato [*ibidem*].

Il WCTS richiede al partecipante di modificare i criteri di classificazione, in un caso rimanendo nella stessa categoria (ad esempio, viene richiesto di classificare le carte in base a colori diversi; *intra-dimensional shifting*), nell'altro spostandosi da una categoria all'altra (ad esempio, viene chiesto al soggetto di classificare le carte in base al colore o alla forma; *extra-dimensional*

shifting). In alcuni studi [Stuss *et al.*, 2000] in cui sono stati esaminati pazienti cerebrolesi e soggetti sani sottoposti a risonanza magnetica funzionale, è stato dimostrato che l'*extra-dimensional shifting* è associato alla corteccia prefrontale dorsolaterale, mentre l'*intra-dimensional shifting* è associato all'attività delle aree prefrontali orbitarie. È possibile affermare che pazienti con lesioni dorsolaterali avranno una maggiore tendenza alle perseverazioni, mentre pazienti con lesioni mediali avranno una maggiore tendenza alla perdita del criterio [Stuss *et al.*, 2000].

La capacità di affrontare situazioni nuove richiede la pianificazione di comportamenti adeguati al contesto e la possibilità di manipolare le azioni sulla base di suggerimenti esterni, ma implica anche la capacità di pensare a soluzioni innovative non ovvie, verificandone sempre la plausibilità [Grossi, Trojano, 2013]. Pazienti con lesioni frontali possono manifestare difficoltà quando si trovano ad utilizzare le conoscenze già disponibili per risolvere un problema inusuale: il paziente potrebbe fornire valutazioni improbabili o bizzarre quando deve fare delle stime sulla grandezza o lunghezza di un oggetto, per esempio se deve valutare la <<lunghezza della spina dorsale di un uomo>> [Shallice, Evans, 1978].

Attualmente i compiti che valutano la capacità dei pazienti con lesioni prefrontali di elaborare delle stime plausibili sono numerosi [Della Sala *et al.*, 2003].

Gli studi condotti fino ad ora sui pazienti con lesione prefrontale dorsolaterale dimostrano che i danni a questa regione hanno un certo grado di eterogeneità [Grossi, Trojano, 2013]. Si può quindi dedurre che l'incapacità nel pianificare comportamenti finalizzati alla gestione di situazioni nuove e non abituali potrebbe essere considerata come il deficit principale di una lesione in quest'area; tuttavia, vi è la necessità di ulteriori studi per individuare altri profili disesecutivi specifici correlati a danni differenziati alla corteccia prefrontale dorsolaterale [*ibidem*].

1.2 SINDROME DISESECUTIVA ORBITOFRONTALE

Il circuito orbitofrontale (Figura 3) << è costituito da una divisione laterale, che ha origine dai giri orbitali laterali e da una divisione mediale, che ha origine nel giro retto e nel giro orbitale mediale>> [Grossi, Trojano, 2013, p. 27]. Il circuito orbitofrontale laterale ha connessioni con il circuito prefrontale dorsolaterale e riceve afferenze dalla corteccia temporale e dall'insula, le quali si occupano di diverse modalità sensoriali (uditiva, visiva o del gusto): queste connessioni fanno sì che il circuito orbitofrontale sia coinvolto nella manipolazione e nell'integrazione delle informazioni sensoriali che provengono dall'ambiente esterno [*ibidem*]. Al contrario, la

divisione mediale presenta numerose connessioni con la corteccia cingolata anteriore e con le strutture sottocorticali mesencefaliche che si occupano di gratificazione e piacere, per cui riceve informazioni dall'ambiente <<interno>> [Salzano, 2003].

È stata individuata anche la presenza di connessioni reciproche tra la parte mediale del circuito orbitofrontale, l'amigdala e altre strutture limbiche che definiscono due circuiti limbici coinvolti nella regolazione del comportamento emotivo [Devrets, 2001]. Questi circuiti limbici sono implicati nella regolazione degli stati affettivi e delle risposte



Figura 3 - corteccia orbitofrontale

automatiche che guidano il comportamento; inoltre, probabilmente costituiscono il principale substrato delle vie dopaminergiche associate alla gratificazione.

È possibile distinguere due principali proiezioni dopaminergiche, ovvero quella mesocorticale e mesolimbica: la proiezione mesocorticale genera connessioni tra il tegmento ventrale del mesencefalo e la corteccia prefrontale mediale, mentre la proiezione mesolimbica genera connessioni tra il tegmento ventrale, l'amigdala, il nucleo accumbens e la parte ventrale dei gangli della base [Salzano, 2003].

Alcuni autori [Shallice, Burgess, 1991] hanno condotto degli esperimenti in laboratorio in cui hanno cercato di verificare gli effetti della mancanza di strutturazione del compito sulle abilità di problem-solving dei pazienti con lesioni frontali attraverso un test che elabora delle situazioni quasi realistiche: il compito del test richiedeva al soggetto di risolvere dei piccoli problemi simili a quelli che si possono affrontare nella vita quotidiana (ad esempio, acquistare oggetti, rispettare un appuntamento). Shallice e Burgess hanno dimostrato come i pazienti con trauma cranico e un danno alla corteccia prefrontale mostravano una prestazione deficitaria nella risoluzione di queste prove. Da questo studio si può dedurre che la capacità di fornire risposte adeguate all'interno di contesti strutturati resta relativamente preservata anche con danno prefrontale, a discapito di inefficienze evidenti nel mondo reale [*ibidem*]. Questo studio è stato replicato anche con pazienti con una lesione focale ed ha reso possibile dimostrare che nei pazienti con lesione orbitofrontale la performance è molto più compromessa rispetto ai pazienti con danno dorsolaterale, nonostante anche questi ultimi commettano errori in queste prove. Da

questi risultati si può affermare che la capacità di gestire la vita quotidiana è significativamente deficitaria in pazienti con danni o lesioni alla corteccia orbitofrontale [Anderson, Tranel, 2002].

Alcuni studi [Zelazo, Cunningham, 2007] hanno cercato di spiegare il diverso impatto di lesioni dorsolaterali ed orbitofrontali sul comportamento nella vita quotidiana attraverso l'utilizzo di un modello del funzionamento frontale che si basa sulla dicotomia tra due gruppi di funzioni esecutive: funzioni esecutive <<fredde>> (*cool*) e <<calde>> (*hot*). Le funzioni esecutive <<calde>> comprendono tutte le forme di decisione che producono conseguenze rilevanti per il soggetto in termini di emozioni e motivazioni (per esempio, ricevere una gratificazione o soddisfare un bisogno). Le funzioni esecutive <<fredde>> riguardano processi decisionali che non producono conseguenze con una valenza emotiva (per esempio, la risoluzione di un problema astratto come il calcolo mentale) [*ibidem*]. Infine, il modello individua il ruolo della corteccia dorsolaterale nella gestione delle funzioni esecutive <<fredde>> e il ruolo della corteccia orbitofrontale nella gestione delle funzioni esecutive <<calde>>.

Dato il ruolo significativo della corteccia orbitofrontale nel controllo delle funzioni esecutive <<calde>>, gli effetti delle lesioni in questa regione sono strettamente correlati a deficit nella regolazione dei comportamenti socialmente adattivi [Grossi, Trojano, 2013]. Danni in questa sede, infatti, determinano anomalie nella regolazione emotiva e dei processi decisionali (*decision making*): persone con questo tipo di lesione manifestano dunque incapacità nel rispettare le norme sociali, difficoltà a decidere in modo vantaggioso per sé stessi e difficoltà nel manifestare adeguatamente le emozioni in relazione al contesto.

Alcuni studiosi [Bechara e colleghi, 1994] hanno ideato un compito in laboratorio per verificare gli effetti di questo tipo di lesione, il cosiddetto *gambling task*, nel quale i soggetti hanno una dote monetaria iniziale che devono aumentare giocando con quattro mazzi di carte, suddivisi in mazzi <<vantaggiosi>> e mazzi <<svantaggiosi>>. I mazzi di carte vantaggiosi conducono a piccoli guadagni immediati e perdite altrettanto piccole, mentre i mazzi svantaggiosi, nonostante assicurino un guadagno elevato e immediato, hanno per contro il fatto che portano a perdite molto sostanziose. I partecipanti al test non sanno né quali mazzi siano vantaggiosi e quali svantaggiosi, né quante scelte debbano compiere nel corso della prova, ma devono individuare il miglior criterio di scelta durante lo svolgimento della prova. I risultati del test hanno mostrato che soggetti normali o cerebrolesi posteriori avevano la tendenza ad evitare i mazzi svantaggiosi, mentre pazienti con lesione frontale orbitomediale avevano invece la tendenza a sceglierli: i risultati evidenziano, quindi, l'incapacità dei pazienti di eseguire scelte

appropriate in relazione alle informazioni provenienti dal contesto. Una seconda versione del test è stata condotta registrando anche la conduttanza galvanica della pelle in soggetti normali e pazienti con danni orbitomediali [*ibidem*]. Bechara e colleghi hanno notato che mentre i soggetti normali sviluppavano una risposta cutanea anticipatoria (cioè prima di compiere una scelta, soprattutto se svantaggiosa) man mano che svolgevano il compito, i pazienti con lesione non presentavano questo tipo di risposta. I risultati ottenuti in questa versione del *gambling test* hanno ipotizzato che i processi decisionali siano guidati da segnali emozionali che offrono informazioni su eventi futuri sulla base di esperienze ed eventi passati [*ibidem*].

Alla luce di questi risultati, si può dedurre che nella corteccia orbitomediale i segnali emozionali agiscono inconsapevolmente, nonostante siano in grado di orientare i processi di *decision making* [Grossi, Trojano, 2013]. Danni a questa regione rendono difficile l'accesso a tali informazioni, danneggiando i processi decisionali [Damasio 1996] e provocando alterazioni comportamentali tipiche che si manifestano soprattutto in situazioni di vita quotidiana [Takeuchi *et al.*, 2012].

1.3 SINDROME DISESECUTIVA CINGOLATA ANTERIORE

Il circuito del cingolo anteriore (Figura 4) si genera a partire dalla corteccia cingolata anteriore, la quale è suddivisa in tre sottoregioni che svolgono funzioni diverse. In passato veniva fatta una distinzione tra corteccia cingolata anteriore limbica (o cingolato) e corteccia cingolata dorsale paralimbica (o paracingolato), tuttavia più recentemente è stata proposta la distinzione funzionale delle tre sottoregioni della corteccia cingolata, rispettivamente la sottoregione rostrale (anteriore) implicata nelle emozioni, la sottoregione dorsale implicata nella cognizione e la sottoregione caudale (posteriore) coinvolta, invece, nel controllo motorio [Yücel *et al.*, 2003].



Figura 4 - corteccia cingolata anteriore

La regione rostrale, che si occupa dell'affettività, presenta connessioni con la corteccia orbitofrontale e con l'amigdala, regola funzioni endocrine ed autonome ed è coinvolta anche nell'apprendimento emotivo condizionato, nella valutazione di contenuti motivazionali, nell'attribuzione del valore emotivo a stimoli interni ed esterni. La regione dorsale, coinvolta invece nella cognizione, presenta vaste connessioni con aree frontali e

temporali, specialmente con la corteccia prefrontale dorsolaterale e l'ippocampo. La regione dorsale è quindi particolarmente coinvolta in processi di selezione delle risposte adeguate e nell'attenzione. Infine, la regione caudale che è implicata nel controllo motorio, è connessa con le regioni motorie primaria e supplementare, con le aree parietali e svolge un ruolo molto importante per quanto riguarda le funzioni di pianificazione del movimento [*ibidem*].

Recentemente, sembrerebbe però che la distinzione tra divisione emotiva (rostrale) e cognitiva (dorsale) del cingolo sia stata superata e sostituita con un modello neurofunzionale più complesso secondo il quale emozione e cognizione sarebbero entrambe processate dalle due divisioni con modalità e fini differenti [Etkin *et al.*, 2011].

La corteccia cingolata è stata inclusa da Broca nel lobo limbico [Broca, 1878], un termine utilizzato per fare riferimento a strutture che si trovavano al confine o al bordo degli emisferi e il quale ha portato successivamente allo sviluppo del concetto di sistema limbico [Pessoa e Hof, 2015]. La corteccia cingolata anteriore ha connessioni con la corteccia orbitofrontale e con l'amigdala, le quali, a loro volta, ricevono input dalle aree del flusso ventrale [Rushworth *et al.* 2012, Kolling *et al.*, 2016, Rotoli, 2019].

Le aree del cingolo anteriore fanno parte di un'ampia rete interconnesse che regola gli stati emotivi in funzione delle condizioni interne ed esterne della persona e permette di modulare il comportamento al fine di giungere ad un adattamento migliore possibile all'ambiente. Craig [2009] ha proposto un modello in cui spiega la forte interconnessione tra la corteccia del cingolo anteriore e la corteccia insulare anteriore, le quali si attivano quando i soggetti provano emozioni (*emotional feeling*) e fanno parte di una rete neurale chiamata rete della salienza [Cauda *et al.* 2011], la quale si attiva solo quando uno stimolo possiede una salienza personale indipendente dalla sua natura (omeostatica, emotiva o cognitiva).

La corteccia cingolata anteriore, inoltre, valuta la salienza di uno stato emozionale e consente l'attuazione di un comportamento motivato; il ruolo del cingolo nella regolazione di realizza particolarmente quando tra stato interno ed esterno si instaura una situazione di conflitto (cognitivo o emotivo) [Grossi, Trojano, 2009].

L'interesse nei confronti dell'organizzazione anatomica e funzionale della corteccia del cingolo anteriore e del sistema prefrontale mediale si è sviluppato solo recentemente, nonostante esistessero già numerosi studi condotti su pazienti cerebrolesi che avevano suggerito il ruolo di questa struttura in processi cognitivi ed emotivi [Grossi, Trojano, 2013].

Un danno al cingolo anteriore, infatti, comporta il mutismo acinetico, <<uno stato caratterizzato da apatia, mancanza di iniziazione e di attività spontanea, profonda indifferenza alle proprie necessità.>> [Grossi, Trojano, 2013, p. 42]. Nel caso in cui la lesione riguardi solo il cingolo anteriore (anche bilateralmente) questa condizione ha una durata limitata e solitamente persiste per qualche giorno, mentre se la lesione riguarda sia il cingolo che l'area supplementare motoria i deficit sono più gravi e persistenti e sono legati all'iniziativa motoria e verbale [*ibidem*].

Il circuito del cingolo anteriore (o circuito motivazionale) è strettamente coinvolto nella genesi dell'apatia a causa della sua funzione di integrazione delle componenti emozionali e cognitive [Mega, Cummings, 1994]. Il circuito del cingolo anteriore è coinvolto nel sistema dopaminergico mesencefalico e, la dopamina, è il principale neurotrasmettitore coinvolto nei meccanismi di rinforzo e ricompensa dei processi motivazionali. I sistemi mesolimbico e mesocorticale giocano un ruolo fondamentale nella regolazione delle funzioni affettive-emoive in quanto consentono di riconoscere il valore emozionale di uno stimolo e, inoltre, sono connessi anche al circuito prefrontale dorsolaterale per garantire il controllo della dimensione cognitiva della motivazione [Levy, 2012]. Infine, una disfunzione selettiva dei circuiti che coinvolgono amigdala e giro cingolato anteriore potrebbe essere correlata all'apatia affettiva o pura (riduzione primaria di motivazione) [*ibidem*].

Danni del giro cingolato anteriore o delle sue proiezioni possono causare acinesia (disturbo che comporta la riduzione o perdita delle capacità di eseguire movimenti automatici tipici dell'attività motoria spontanea, colpisce l'attività gesticolatoria, le modificazioni dell'espressione del viso e le oscillazioni degli arti superiori durante la deambulazione [Humanitas], abulia (assenza di volontà) e mutismo [Grossi, Trojano, 2013].

Una lesione circoscritta al cingolo anteriore comporta deficit cognitivi contraddistinti da un'efficienza ridotta nell'elaborazione delle informazioni conflittuali; tali deficit riguardano soprattutto la capacità di inibire le risposte apprese in un momento precedente e di controllare l'effetto interferenza da parte di stimoli distraenti. Per la valutazione di queste abilità esecutive si ricorre all'utilizzo di due tipologie di compiti. Un primo esempio è il test di Stroop, test psicologico che misura livello di interferenza generato dagli automatismi durante la realizzazione di un compito [Golden, 2005]. In questo test, il paziente deve denominare il colore dell'inchiostro con cui sono scritti i nomi dei colori: in questo caso è necessario diminuire la tendenza automatica di leggere le parole e prestare attenzione solo al colore dell'inchiostro [Grossi, Trojano, 2013]. Pazienti con danni al cingolo anteriore presentano una prestazione

significativamente peggiore di quella del gruppo di controllo; l'effetto di interferenza, invece, è così elevato che anche soggetti normali possono commettere un numero elevato di errori, soprattutto se si esegue la prova prontamente [Devinsky, Morrell, Vogt, 1995].

L'effetto interferenza può essere valutato anche attraverso l'utilizzo di un secondo compito, ovvero i paradigmi che richiedono al soggetto di inibire una risposta che ha associato precedentemente ad un determinato stimolo (per esempio, il paziente può imparare che deve battere un colpo sul tavolo in seguito ad un gesto dell'esaminatore, ma anche a non mettere in atto la risposta quando è l'esaminatore a battere due colpi sul tavolo). Nel caso di pazienti con lesione al cingolo anteriore e/o regioni adiacenti, questo tipo di compito non viene superato correttamente [Rolls *et al.*, 1994].

Alcuni studi neurofunzionali [Bush, Luu, Posner, 2000] hanno consentito di comprendere la specializzazione funzionale delle regioni frontali mediali. La corteccia del cingolo anteriore può essere distinta in una porzione dorsale coinvolta in processi cognitivi, e una porzione ventrale, implicata, invece, in processi affettivi [Devinsky, Morrell, Vogt, 1995]. Whalen e altri collaboratori [1998] hanno condotto uno studio interessante nel quale alcuni soggetti venivano sottoposti a versioni diverse del test di Stroop, una cognitiva e una affettiva. In entrambe le versioni venivano proiettate delle parole su uno schermo i partecipanti dovevano indicarne il numero trascurando il loro significato. La principale differenza tra le due versioni è che, mentre nella prima venivano proiettate parole emotivamente neutre, nella seconda versione venivano proiettate parole emotivamente cariche. I risultati dello studio hanno notato che le due versioni attivavano regioni cerebrali differenti: la versione cognitiva attivava la regione dorsale del cingolo anteriore, la versione emotiva la regione ventrale [Wahlen *et al.*, 1998].

Alcuni studiosi [Etkin, Egner e Kalish, 2011] hanno elaborato un modello interpretativo del funzionamento della regione del cingolo più recente, il quale prevede che entrambe le divisioni (ventrale e dorsale) siano implicate nel controllo di informazioni cognitive ed emotive con modalità di funzionamento differenti. Secondo il modello, la parte dorsale del cingolo si occuperebbe principalmente della valutazione (*appraisal*) del significato di stimoli esterni o interni all'organismo, ma solo gli stimoli che vengono interpretati come rilevanti sono in grado di innescare un'emozione. Il processo di *appraisal* può attivarsi in modo automatico e solitamente riguarda le caratteristiche di base dello stimolo (per esempio, la valenza o la novità) oppure l'attivazione può essere controllata e, in questo, caso svolge la funzione di fornire un'elaborazione cosciente e complessa dello stimolo emotigeno. La porzione ventrale del

cingolo è coinvolta invece nella regolazione delle emozioni (*regulation*); anche questo processo può avere un'attivazione automatica o controllata. Inoltre, si può attivare una forma di regolazione più sofisticata quando gli stimoli emotigeni inducono processi di valutazione conflittuale con conseguenti risposte comportamentali contrastanti [*ibidem*].

Nello studio delle funzioni frontali, emergono due principali metodi di studio: da un lato le evidenze funzionali, le quali sottolineano il ruolo del cingolo anteriore nel controllo dell'interferenza [Bush, Luu, Posner, 2000], dall'altro gli studi clinici condotti sui pazienti che hanno messo in evidenza il contributo del cingolo e di regioni adiacenti nel controllo e nella gestione di tali processi [Stuss *et al.*, 2001].

Capitolo II – LA DEPRESSIONE

2.1 INTRODUZIONE

Secondo l’OMS, le persone affette da disturbo depressivo maggiore sarebbero oltre 300 milioni e le limitazioni legate al trattamento di questa patologia hanno fatto sì che diventasse la principale causa di disabilità in tutto il mondo, tanto che si stima che entro il 2030 diverrà la malattia più diffusa, superando anche le patologie cardiache [Organizzazione Mondiale della Sanità, 2017].

La depressione è una malattia prevalente, cronica e ricorrente e presenta una prevalenza mondiale del 20%. Si tratta di una condizione medica che comporta non solo una profonda sofferenza mentale e psicologica, ma anche disagi e sofferenze fisiche, aumentando la suscettibilità per alcune malattie cardiache e cerebrovascolari [Liu, Ge, Leng, Pan, Colantuoni, Yang e Cui, 2017].

La depressione provoca sintomi gravi che esercitano influenze negative sull’umore, il pensiero, sul sonno, sull’appetito, nonché sulla capacità di gestire le attività quotidiane e il lavoro [National Institute of Mental Health].

I fattori socioambientali, come ad esempio i traumi o eventi di vita stressanti, giocano un ruolo importante nello sviluppo della depressione, andando ad alterare la struttura, la funzione e la chimica del cervello: infatti, per studiare come il cervello trasforma lo stress ambientale in depressione, è necessario osservare l’esposizione cronica del soggetto a fattori di stress sociali, psicologici o fisici [Duman, Sanacora, Krystal, 2019].

Secondo DSM-5, la depressione (o disturbo depressivo maggiore o depressione clinica) rientra nei disturbi depressivi insieme al disturbo da disregolazione dell’umore dirompente, il disturbo depressivo persistente (distimia), il disturbo disforico premestruale, il disturbo depressivo indotto da sostanze/farmaci, il disturbo depressivo dovuto ad un’altra condizione medica, il disturbo depressivo con altra specificazione e il disturbo depressivo senza specificazione [DSM-5, American Psychiatric Association, 2014].

In questa tesi mi concentrerò sul disturbo depressivo maggiore, il quale rappresenta la condizione classica all’interno di questo gruppo di disturbi. <<Il disturbo depressivo maggiore è caratterizzato da episodi distinti di almeno due settimane di durata (nonostante la maggior parte degli episodi abbia una durata considerevolmente maggiore) che comportano nette modificazioni affettive, cognitive e nelle funzioni neurovegetative, e remissioni inter-

episodiche. È possibile porre la diagnosi sulla base di un singolo episodio, nonostante nella maggior parte dei casi il disturbo sia ricorrente>>> [DSM-5, American Psychiatric Association, 2014, p. 179]. Il disturbo depressivo maggiore può presentarsi con un'intensità variabile elevata che va da forme più lievi ad episodi di estrema gravità in cui il soggetto può perdere l'esame di realtà e sviluppare veri e propri deliri nell'ambito dell'ideazione depressiva [Lingiardi, Gazzillo, 2014]. Il disturbo, solitamente, presenta una risoluzione spontanea, la quale favorisce il recupero del funzionamento e delle condizioni psichiche precedenti alla comparsa della fase depressiva. Segue un periodo detto *normotimia*, anch'esso contraddistinto da una durata molto variabile che va da pochi mesi a tutta la vita. Il disturbo depressivo maggiore presenta un rischio di ricaduta molto elevato: la percentuale di ricorrenza (il ripresentarsi di un episodio depressivo successivo al primo) è massima nei due anni successivi alla remissione dell'episodio d'esordio [*ibidem*]. Infine, il disturbo può esordire durante una qualsiasi epoca della vita dell'individuo, nonostante vi siano due fasce di età in cui la probabilità che si manifesti è molto più elevata: tra i 18 e i 29 anni e tra i 55 e i 65 anni [*ibidem*].

Per quanto riguarda i sintomi, il DSM-5 propone una lista di criteri da prendere in considerazione per diagnosticare questo disturbo e ai fini della diagnosi è necessaria la presenza di cinque (o più) sintomi presenti contemporaneamente per un periodo di almeno due settimane e che provocano un cambiamento rispetto al livello di funzionamento precedente. I criteri sono nove:

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).
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.
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 dagli 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.

Inoltre, i sintomi devono causare un disagio clinicamente significativo oppure provocare la compromissione del funzionamento in ambito sociale, lavorativo o in altre aree importanti e gli episodi non devono essere attribuibili né ad effetti fisiologici di sostanze o ad altre condizioni mediche [DSM-5, American Psychiatric Association, 2014].

In relazione al trattamento della depressione, sviluppi recenti hanno evidenziato l'efficacia delle terapie psicologiche nelle cure primarie, sottolineando come gli effetti di quest'ultime siano più duraturi rispetto a quelli dei farmaci, godano di una netta preferenza tra i pazienti e siano caratterizzate di un'elevata flessibilità di applicazione in formati diversi e a diverse tipologie di soggetti [Cuijpers, Quero, Dowrick, Arroll, 2019]. Infatti, una revisione che ha preso in considerazione 34 studi riguardanti contesti diversi ha dimostrato che il 75% dei pazienti con disturbi mentali preferisce la psicoterapia rispetto al trattamento farmacologico [McHugh, Whitton, Peckham *et al.*, 2013].

Per il trattamento della depressione sono state individuate alcune diverse tipologie di psicoterapie ritenute come maggiormente efficaci nel trattamento del disturbo, che sono rispettivamente la terapia cognitivo-comportamentale, la terapia di attivazione comportamentale, la psicoterapia interpersonale, la terapia di risoluzione dei problemi e la consulenza non direttiva [Cuijpers, Quero, Dowrick, Arroll, 2019]. Vi è un numero elevato di prove a favore dell'efficacia della psicoterapia nel trattamento della depressione; tuttavia, non ci sono prove che riguardino la presenza di differenze significative tra una tipologia di terapia all'altra [*ibidem*]. Una meta-analisi condotta da Linde, Sigterman, Kriston, Rucker, Jamil, Meissner e altri collaboratori nel 2015 ha esaminato gli effetti differenziali delle psicoterapie condotte nelle cure primarie, non individuando, però, differenze significative tra le diverse terapie.

Oltre alle psicoterapie, anche i farmaci sono stati considerati come efficaci nel trattamento della depressione; tuttavia, la maggior parte degli studi sull'efficacia delle terapie farmacologiche

riguardano pazienti con depressione da moderata a grave, mentre la maggior parte dei pazienti è affetto da forme di depressione che rientrano nell'intervallo da lieve a moderato [Cuijpers, Quero, Dowrick, Arroll, 2019]. Per quanto riguarda i farmaci antidepressivi, possono essere suddivisi in cinque classi principali: inibitori delle monoamino ossidasi (MOI) (es. serotonina e noradrenalina), antidepressivi triciclici, inibitori selettivi della ricaptazione delle monoamine, antidepressivi atipici e antagonisti del recettore NMDA [*ibidem*].

Gli studi non mostrano differenze significative tra gli effetti della psicoterapia e quelli dei farmaci nel breve termine, mentre, nel lungo termine (fino a 1 anno), la psicoterapia risulterebbe essere più efficace dei farmaci, soprattutto se è prevista l'interruzione del trattamento farmacologico durante il follow-up [Cuijpers, Hollon, van Straten, Bockting, Berking, Andersson, 2013].

Infine, il trattamento combinato risulterebbe essere più efficace rispetto a trattamenti che prevedono o esclusivamente la psicoterapia o esclusivamente la farmacoterapia [Amick, Gartlehner, Gaynes, Forneris, Asher, Morgan *et al.*, 2015].

2.2 PLASTICITÀ NEURONALE E CAMBIAMENTI CEREBRALI

La depressione, a livello molecolare, è stata descritta come un fallimento nella neuroplasticità, compresa l'atrofia neuronale e la depressione sinaptica nella corteccia prefrontale mediale e nell'ippocampo, mentre, a livello neurocognitivo, è stata identificata come un disturbo della ridotta flessibilità cognitiva e dell'inibizione prefrontale, la quale porta a credenze negative rigidamente mantenute a livello della cognizione [Abdallah, Sanacora, Duman, Krystal, 2015; Disner, Beevers, Haigh, Beck, 2011].

I risultati ottenuti da studi condotti sui meccanismi molecolari e cellulari alla base dei comportamenti depressivi nei roditori e quelli ottenuti da studi di imaging cerebrale su pazienti depressi hanno rilevato <<alterazioni a livello di segnalazione intracellulare, espressione genica, fattori neurotrofici, neurogenesi, neuroinfiammazione, neurotrasmissione eccitatoria ed inibitoria, numero e funzione sinaptica in diverse regioni del cervello implicate nella depressione>> [Beurel, Nemeroff – “Interazione di stress, fattore di rilascio della corticotropina, vasopressina arginina e comportamento”, 2014]. Gli studi di imaging cerebrale si sono focalizzati principalmente sull'ippocampo, l'amigdala, la corteccia prefrontale, l'asse HPA e il sistema dopaminergico dell'area tegmentale ventrale-nucleo accumbens e i risultati di questi studi hanno portato alla formulazione di teorie complementari della depressione e della risposta antidepressiva, le quali sono state collegate, in maniera diretta o indiretta, a meccanismi

di segnalazione cellulare e molecolare che mediano la plasticità sinaptica [Duman, Aghajanian, 2012].

La plasticità neuronale indica i cambiamenti strutturali e funzionali che si verificano nel cervello in risposta a stimoli di natura diversa. Fa riferimento alla creazione e alla realizzazione delle funzioni neurali che si basano sulla generazione, la trasformazione e l'archiviazione di informazioni nelle reti neurali; le reti neuronali sono costituite dai neuroni, unità funzionali fondamentali che integrano e trasmettono segnali in risposta a informazioni intrinseche ed estrinseche [Liu, Ge, Leng, Pan, Colantuoni, Yang e Cui, 2017].

Negli anni sono stati condotti numerosi studi sulla correlazione tra depressione e plasticità neuronale, i quali hanno consentito di individuare e studiare alcuni dei loro meccanismi; tuttavia, i meccanismi neurobiologici della depressione risultano essere ancora poco noti.

L'ipotesi della neuroplasticità del disturbo depressivo maggiore sostiene una teoria secondo la quale la disfunzione neurale corrisponda a un meccanismo patologico del disturbo [*ibidem*]. La teoria a cui si fa riferimento è la teoria della plasticità neuronale della depressione ed è stata elaborata a partire da una serie di prove crescenti sull'alterata plasticità neuronale e strutturale in pazienti affetti da disturbo depressivo maggiore [Uchida, Yamagata, Seki, Watanabe, 2017]. Studi di neuroimaging hanno infatti dimostrato che l'atrofia corticale e limbica della regione, la diminuzione dei volumi nella corteccia prefrontale e nell'ippocampo, sono associati alla durata della malattia e del trattamento. Tra gli altri cambiamenti osservati sono presenti una diminuzione della grandezza dei neuroni piramidali nella corteccia prefrontale laterale dorsale e nell'ippocampo e una riduzione del numero di spine dendritiche all'interno della corteccia prefrontale laterale dorsale. Sono stati condotti, inoltre, numerosi studi su modelli animali di depressione e stress, i quali hanno presentato atrofia neuronale, cambiamenti nella densità sinaptica e perdita cellulare. Ad esempio, è stato dimostrato che lo stress cronico nei ratti genera comportamenti anormali, tra cui l'incapacità di provare piacere, uno dei sintomi tipici della depressione: lo stress cronico determina, infatti, diminuzioni della lunghezza e della ramificazione dei dendriti apicali, così come della quantità e della funzione delle sinapsi nelle spine dei neuroni piramidali della corteccia prefrontale mediale, della regione CA3 dell'ippocampo e dei neuroni delle cellule granulate del giro dentato [*ibidem*].

A partire dalle osservazioni condotte su questi studi e su quelli condotti sull'uomo, si è giunti alla conclusione che la disregolazione della plasticità neuronale e sinaptica causata da eventi di vita stressanti può contribuire allo sviluppo e al mantenimento della depressione maggiore;

inoltre, l'interruzione dei meccanismi omeostatici che controllano la plasticità sinaptica determina la perdita e la destabilizzazione delle connessioni sinaptiche che regolano l'umore e le emozioni, favorendo così lo sviluppo e la progressione del disturbo [*ibidem*].

Studi di imaging cerebrale hanno evidenziato una riduzione del volume dell'ippocampo, della corteccia prefrontale, in particolare corteccia cingolata subgenuale e anteriore [Duman, Sanacora, Krystal, 2019], alterazioni di altre regioni, tra cui la diminuzione dell'insula e l'aumento del volume dell'amigdala [*ibidem*].

Tra le regioni cerebrali più studiate quando si parla di depressione troviamo l'ippocampo. L'ippocampo, a livello strutturale, fa parte del sistema limbico e possiede numerose connessioni nervose con alcune regioni cerebrali che si occupano delle emozioni, come l'amigdala e la corteccia prefrontale. Contiene elevati livelli di recettori glucocorticoidi e glutammato che regolano l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA), i quali lo rendono più suscettibile allo stress e alla depressione [Liu, Ge, Leng, Pan, Colantuoni, Yang e Cui, 2017].

Lo stress può agire sulla plasticità ippocampale in modi differenti: uno studio ha dimostrato che lo stress cronico e grave in modelli animali di depressione influisce negativamente sulla memoria esplicita dipendente dall'ippocampo [Pittenger, Duman, 2008]. Questa reazione può essere spiegata facendo riferimento ai cambiamenti nella plasticità sinaptica ippocampale modellati dal potenziamento a lungo termine (LTP) e dalla depressione a lungo termine (LTD): lo stress, infatti, può compromettere il potenziamento a lungo termine e favorire la depressione a lungo termine nell'ippocampo dei roditori [*ibidem*].

In generale, lo stress cronico può avere numerosi effetti sull'ippocampo, tra i quali la riduzione della ramificazione dei dendriti neurali e la plasticità dell'ippocampo [Son, Banasr, Choi, 2012], l'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, incrementando il livello di corticosteroidi e ridurre la neurogenesi ippocampale [Masi, Brovedani, 2011].

Un altro aspetto interessante riguarda il comportamento depressivo indotto dal dolore neuropatico, il quale può essere connesso alla neurogenesi e alla plasticità dell'ippocampo attraverso la segnalazione del recettore 1 del fattore di necrosi tumorale [Dellarole, Morton, Brambilla *et al.* 2014].

La depressione comporta inoltre dei cambiamenti legati al volume, la neurogenesi e l'apoptosi dei neuroni ippocampali [Liu, Ge, Leng, Pan, Colantuoni, Yang e Cui, 2017].

In primo luogo, relativamente ai cambiamenti volumetrici ippocampali, nei pazienti depressi è stata ampiamente osservata e riportata una riduzione significativa del volume dell'ippocampo nei pazienti depressi sia adulti che adolescenti [Chan, Harmer, Norbury, O'Sullivan, Goodwin, Portella, 2016]. I cambiamenti volumetrici possono essere determinati da una reazione neurodegenerativa all'aumento dei glucocorticoidi nella depressione [Sheline, 2011], ma anche dalla rottura e dall'atrofia dei neuroni e delle cellule gliali [Duman, Aghajanian 2012]. Nonostante ciò, i cambiamenti volumetrici dell'ippocampo non sono correlati con la gravità della depressione e l'evidenza supporta che volumi ippocampali maggiori denotano un recupero più rapido negli individui depressi [MacQueen, Yucel, Taylor, MacDonald, Joffe, 2008]. Infine, il volume ridotto dell'ippocampo può essere considerato anche come un indicatore di cicatrice neurale di depressione e un indicatore di vulnerabilità per episodi futuri [Chan, Harmer, Norbury, O'Sullivan, Goodwin, Portella, 2016].

In secondo luogo, per quanto riguarda la neurogenesi ippocampale, è innanzitutto necessario sottolineare che quest'ultima si verifica principalmente nel giro dentato [Fuchs, Gould, 2000]. La neurogenesi ippocampale nell'uomo ha una funzione adattiva e si occupa di migliorare la plasticità sinaptica per ottenere prestazioni migliori [Chan, Harmer, Norbury, O'Sullivan, Goodwin, Portella, 2016]. Per quanto riguarda il trattamento, sulla base di studi postmortem, è stato osservato che pazienti depressi medicati con fluoxetina mostravano un numero totale di cellule granulari dentate e una dimensione del giro dentato superiori rispetto ai pazienti non medicati [Boldrini, Butt, Santiago *et al*, 2014].

In terzo luogo, rispetto all'apoptosi ippocampale, molti studi hanno dimostrato che depressione e stress inducono l'apoptosi ippocampale in roditori, mammiferi e negli esseri umani [Lucassen, Heine, Muller *et al*, 2006]. Nonostante alcuni studi supportino l'idea secondo cui l'apoptosi ippocampale sia responsabile dei cambiamenti volumetrici dell'ippocampo, studi istopatologici condotti su pazienti con depressione hanno messo in luce risultati contrastanti [Czeh, Lucassen, 2007]. Innanzitutto, vi sono delle differenze relative agli effetti stimolanti della depressione cronica e della depressione acuta sull'apoptosi dell'ippocampo: studi sulla depressione cronica hanno evidenziato effetti di promozione dell'apoptosi maggiormente persistenti nell'ippocampo rispetto alla depressione acuta [Lucassen, Heine, Muller *et al*, 2014]. Infatti, se gli effetti di promozione dell'apoptosi indotti dalla depressione acuta possono diminuire anche con un solo giorno di recupero, gli effetti di promozione della depressione cronica possono richiedere fino a tre settimane per il recupero [Heine, Maslam, Zareno, Joëls, Lucassen, 2004].

Un'altra regione cerebrale che subisce modificazioni a causa della depressione è la corteccia prefrontale (PFC). La corteccia prefrontale è un centro nervoso che svolge funzioni connesse sia al pensiero sia alla regolazione del comportamento ed è associata alla depressione [Treadway, Waskom, Dillon *et al.*, 2015]. La corteccia prefrontale è suddivisa in due sottoregioni in relazione alla connettività anatomica e della specializzazione funzionale, che sono rispettivamente la corteccia prefrontale ventromediale e i settori dorsolaterali. Questi due settori svolgono ruoli importanti nella depressione, nonostante siano presenti alcune discrepanze relative ai loro effetti: studi di neuroimaging hanno evidenziato modificazioni opposte di attività, per cui, durante la progressione della depressione, è stata osservata un'iperattività della corteccia prefrontale ventromediale e un'ipoattività dei settori dorsolaterali, mentre, durante la fase di recupero in seguito alla somministrazione di farmaci o alla psicoterapia, l'ipoattività è stata registrata nella corteccia prefrontale ventromediale e l'iperattività è stata invece registrata nei settori dorsolaterali [Koenigs, Grafman 2009; Mayberg, Lozano, Voon, *et al.*, 2005].

È stato inoltre osservato, con modelli di lesione, che la perdita dei settori dorsolaterali aggrava la depressione, mentre la perdita della corteccia prefrontale ventromediale la allevia [Ellenbogen, Hurford, Liebeskind, Neimark, Weiss, 2005]. Infine, è stato osservato che una riduzione dello spessore corticale della corteccia prefrontale ventromediale, la quale solitamente si verifica durante le prime fasi del neurosviluppo, può causare depressione nei bambini in età prescolare [Grajny, Pyata, Spiegel *et al.*, 2016].

A livello di questa regione cerebrale è stata riscontrata anche una riduzione delle risposte emodinamiche prefrontali nei casi di depressione e una correlazione positiva significativa tra le risposte emodinamiche prefrontali e il ruolo del dominio emotivo [Kinou, Takizawa, Marumo, *et al.* 2013; Tsujii, Mikawa, Tsujimoto, *et al.*, 2016]. In relazione a ciò si pensa inoltre che la mancata attivazione dell'emoglobina ossigenata nella corteccia prefrontale possa essere un meccanismo tipico della depressione [Pu, Nakagome, Yamada, *et al.*, 2015] e che sia possibile individuare una correlazione positiva tra gli aumenti dell'emoglobina ossigenata media e la gravità della depressione [Akashi, Tsujii, Mikawa, Adachi, Kirime, Shirakawa, 2015].

Nella depressione si possono osservare anche cambiamenti a livello dell'amigdala, una regione sottocorticale che svolge un ruolo fondamentale per quanto riguarda la modulazione affettiva e la codifica della memoria [Baxter, Murray, 2002].

Numerosi studi hanno messo in luce i cambiamenti morfologici e funzionali dell'amigdala associati alla depressione; tuttavia, diversamente dall'ippocampo e dalla corteccia prefrontale, sembra che stress e depressione aumentino la plasticità sinaptica dell'amigdala [Kuhn, Höger, Feige, Blechert, Normann, Nisser, 2014]. È stato inoltre scoperto che, mentre nell'ippocampo e nella corteccia prefrontale lo stress provoca la retrazione dei dendriti, nell'amigdala quest'ultimo favorirebbe l'arborizzazione dendritica dei neuroni piramidali e spinosi nell'amigdala basolaterale [Marsden, 2013].

Il volume dell'amigdala varia in relazione alla gravità della depressione [Li, Yan, Wang *et al.*, 2014] e in relazione a questo aspetto può essere interessante citare uno studio recente, il quale ha evidenziato la presenza di un volume maggiore di materia grigia nell'amigdala bilaterale nei parenti di primo grado di pazienti affetti da depressione [Romanczuk-Seiferth, Pöhlend, Mohnke *et al.*, 2014]. Oltre a queste numerose evidenze, è stato osservato che la depressione postpartum aumenta la risposta amigdalica agli stimoli infantili e porta ad una diminuzione della connettività bilaterale amigdala-corteccia insulare destra e, quest'ultima, può stimolare la depressione e l'ansia [Yue, Yuan, Hou, Jiang, Bai, Zhang, 2013]. Infine, un'anormale connettività funzionale dell'amigdala è stata riscontrata anche in pazienti con depressione ad esordio tardivo; dunque, è possibile sostenere l'esistenza di una rete neuronale distribuita costituita da regioni corticali e limbiche diverse che contribuisce alla depressione [Connolly, Ho, Blom, *et al.*, 2017]. Inoltre, vi sono diversi circuiti frontolimbici, i quali si occupano dell'integrazione dei processi affettivi, che possono presentare disfunzioni caratteristiche nella depressione adolescenziale. I cambiamenti relativi a questi circuiti variano esponenzialmente in base alla gravità della depressione e possono essere considerati come dei biomarcatori da

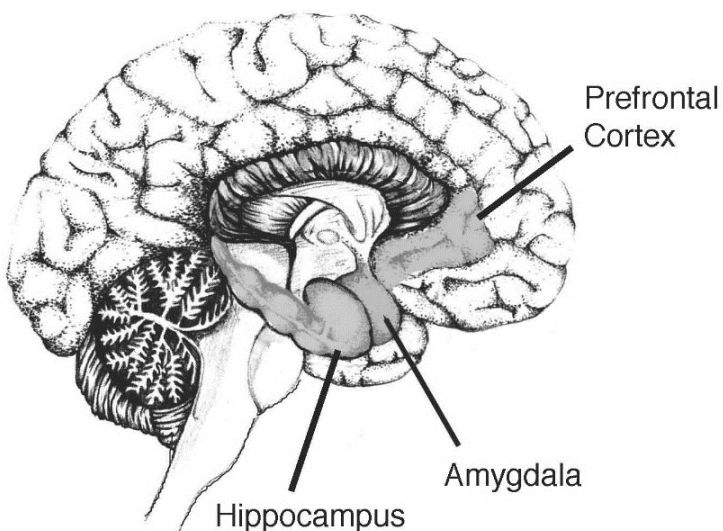


Figura 1 - ippocampo, amigdala e corteccia prefrontale

tenere in considerazione per la valutazione del trattamento della depressione [*ibidem*]. L'ippocampo, la corteccia prefrontale e l'amigdala non solo le uniche regioni che subiscono modificazioni con la depressione (Figura 1). Infatti, una disregolazione dello striato ventrale, il quale partecipa ai meccanismi della ricompensa naturale, contribuisce all'anedonia tipica della depressione

[Pittenger, Duman, 2008]. «Lo stress cronico può causare adattamenti a lungo termine nella via dell'area tegmentale ventrale-accumbens, che possono contribuire alla sua disregolazione nella depressione maggiore» [ibidem]. Studi sui ratti hanno dimostrato che la depressione postpartum e lo stress gestazionale possono comportare una riduzione della lunghezza dendritica, della ramificazione e della densità della colonna vertebrale sui neuroni spinosi medi nel guscio nel nucleo accumbens producendo un comportamento simile a quello depressivo [Haim, Sherer, Leuner, 2014].

Infine, un aumento dell'espressione di mRNA della sinaptotagmina I e della sinapsina II può causare la plasticità sinaptica ipotalamica nella depressione [Ge, Qi, Zhou, 2013].

Per studiare le alterazioni funzionali e strutturali, nella depressione in particolare, e nei disturbi affettivi in generale, spesso si è fatto ricorso ai metodi di neuroimaging [Chen, Wang, Niu, Zhong, Hu, Chen, Zhang, Chen, Deng, Lai, Wang, Huang, Huang, 2018]. Ad esempio, diversi studi hanno utilizzato l'approccio morfometrico basato su voxel (VBM), rilevando un volume anomalo della materia grigia nel disturbo depressivo maggiore in varie regioni cerebrali implicate nell'elaborazione delle emozioni (per es. corteccia prefrontale, corteccia cingolata anteriore, ippocampo e amigdala) [Salvatore *et al.*, 2010; Machito *et al.*, 2012, Zou *et al.*, 2010, Frodl *et al.*, 2008].

In merito alla neuroplasticità nella depressione è stata elaborata la teoria della neuroplasticità, la quale sostiene che la depressione sia determinata da una diminuzione dei processi neuroplastici in varie strutture cerebrali che comporta la perdita di cellule nervose e lo sviluppo di patologie nervose [Castrén e Hen, 2013; Miller e Hen, 2015]. Questa teoria è stata elaborata a partire da due principali evidenze scientifiche: la prima riguarda il coinvolgimento di stress e depressione nell'alterazione dei processi neuroplastici, mentre, la seconda, riguarda i trattamenti antidepressivi e la loro capacità di aumentare tali processi [Brandon e McKay, 2015; Christian *et al.*, 2014; Samuels *et al.*, 2015]. Un ruolo di fondamentale importanza è stato inoltre rivestito dalle ricerche sul fattore neurotrofico del cervello (BDNF), il quale mostra un aumento dei propri livelli in pazienti depressi in risposta a trattamenti farmacologici efficaci [Homborg *et al.*, 2014].

Uno studio recente si è occupato proprio del ruolo del fattore neurotrofico derivato dal cervello mesolimbico nella depressione [Wook Koo, Chaudhury, Han, Nestler, 2020]. Il fattore neurotrofico derivato dal cervello (BDNF) esercita influenze sia sulla plasticità neurale, sia sulla plasticità sinaptica in tutto il sistema nervoso; studi recenti hanno dimostrato, infatti, che

<<il fattore neurotrofico nel circuito mesolimbico della dopamina, originato dai neuroni della dopamina dell'area tegmentale ventrale che proiettano al nucleo accumbens , è cruciale nello sviluppo di comportamenti depressivi a seguito dell'esposizione allo stress cronico da sconfitta sociale nei topi [Wook Koo, Chaudhury, Han, Nestler, “Ruolo del fattore neurotrofico derivato dal cervello mesolimbico nella depressione”, 2020]. Studi preclinici hanno dimostrato che lo stress cronico comporta riduzioni significative dei livelli del fattore neurotrofico supportando una relazione tra neurotrofine e stress/depressione [Björkholm e Monteggia, 2016; Neto *et al.*, 2011]. Il fattore neurotrofico è una neurotrofina che viene regolata in modo dipendente dall'attività neuronale [Ghosh, Carnahan, Greenberg, 1994]. <<Il fattore neurotrofico e il suo recettore, TrkB, sono espressi nel circuito mesolimbico della dopamina, che proietta dai neuroni DA del mesencefalo nell'area tegmentale ventrale al nucleo accumbens nel proencefalo basale>> [Numan, Seroogy, “Espressione di ,RNA trkB e trkC da parte dei neuroni dopaminergici adulti del mesencefalo: uno studio di ibridazione in situ a doppia etichetta”, 1999].

Il fattore neurotrofico e il recettore TrkB sono coinvolti nella fisiopatologia del disturbo depressivo maggiore [Krishnan, Nestler, 2008]; inoltre, la disregolazione del sistema della dopamina mesolimbico è correlato a comportamenti depressivi, come dimostrato dalla perdita di piacere e motivazione, i quali costituiscono sintomi tipici di questo disturbo [Nestler, Carlezon, 2006; Berton, Hahn, Thase, 2012]. Osservazioni condotte postmortem hanno evidenziato livelli elevati del fattore neurotrofico in pazienti depressi, compresi pazienti che al momento della morte stavano seguendo una cura a base di antidepressivi, dimostrando così come il fattore neurotrofico sia un aspetto del disturbo depressivo maggiore resistente ai trattamenti [Krishnan, Han, Graham, Berton, Renthal, Russo *et al.*, 2007]. In accordo con queste conclusioni, è stata rilevata un'associazione tra le modificazioni legate alla plasticità, come l'atrofia dell'ippocampo, e la diminuzione dell'espressione/funzione del fattore neurotrofico del cervello e/o del suo recettore in pazienti affetti da disturbo depressivo maggiore [Autry e Monteggia, 2012; Björkholm e Monteggia, 2016].

2.3 CAMBIAMENTI NEUROTRASMETTITORIALI

Numerosi studiosi che si sono occupati di disturbi depressivi sono giunti alla conclusione che questa tipologia di disturbi comporti modificazioni riguardanti l'assetto e gli equilibri delle amine biogene cerebrali, principalmente serotonina (Figura 2), noradrenaline e dopamina [Lingiardi, Gazzillo, 2014]. Questa ipotesi è stata formulata a partire da numerose osservazioni empiriche che si sono concentrate sulle sostanze che agiscono specificatamente sulla

neurotrasmissione serotoninergica e noradrenergica, le quali si caratterizzano per un effetto antidepressivo evidente e prevedibile [*ibidem*].

Gli studi condotti su diversi neurotrasmettitori quali la serotonina, la dopamina e la noradrenalina hanno spiegato per decenni la fisiopatologia della depressione, nonostante i meccanismi sottostanti a questo disturbo risultino essere ancora poco chiari [Oliver e Oliver, 2020; Shao e Zhu, 2020].

A partire da questi studi è stata formulata la teoria monoaminergica della depressione, secondo la quale il disturbo è correlato ad un'attività insufficiente a livello delle sinapsi serotoninergiche e noradrenergiche. Questa teoria ha diverse evidenze a supporto: in primo luogo, si basa sull'assunto che gli antidepressivi triciclici, e gli inibitori selettivi della ricaptazione di serotonina e noradrenalina siano agonista della serotonina, della noradrenalina o di entrambe;

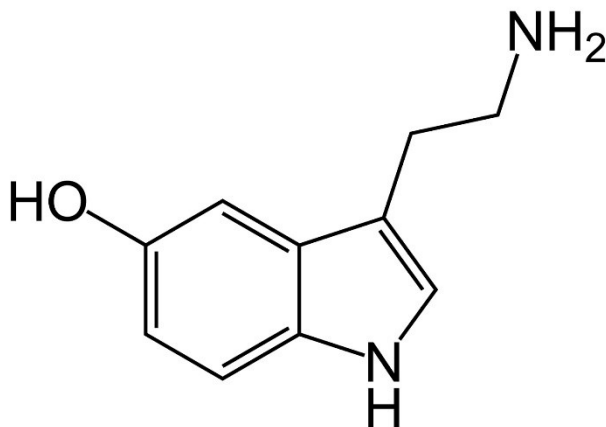


Figura 2 - Composizione chimica della serotonina

(sopra-regolazione): in risposta ad un rilascio insufficiente di un neurotrasmettitore in una sinapsi si genera un aumento compensatorio del numero di recettori specifici per quel neurotrasmettitore [*ibidem*].

Tuttavia, recentemente sono state riscontrate un paio di evidenze che hanno messo in discussione la teoria monoaminergica della depressione. Innanzitutto, è stato messo in luce come gli agonisti monoaminergici risultino poco efficaci ai fini del trattamento della depressione [Fournier *et al.*, 2010; Mahli, Langford-Hughes, Young, 2016] e, se efficaci, hanno effetti leggermente superiori, se non identici, all'effetto placebo [Khan *et al.*, 2012; Linde *et al.*, 2015]. Una seconda evidenza riguarda il coinvolgimento di altri neurotrasmettitori, come il GABA, il glutammato e l'acetilcolina, nella genesi della depressione [Baudry *et al.*, 2011; Northoff, 2013; Pytka *et al.*, 2016].

in secondo luogo, i risultati di alcuni studi autoptici condotti su alcuni soggetti deceduti hanno evidenziato una presenza maggiore di recettori della serotonina e della noradrenalina in pazienti depressi che non erano stati sottoposti a un trattamento farmacologico [Pinel, Barnes, 2018]. Questo comporta un deficit nel rilascio delle monoamine e un processo che prende il nome di *up-regulation*

Studi sulle basi neurobiologiche delle alterazioni cerebrali nella depressione si sono concentrati in particolare sui neuroni eccitatori del glutammato e sugli interneuroni inibitori del GABA, dimostrando deficit strutturali, funzionali e neurochimici in entrambi i tipi di neuroni, i quali potrebbero essere implicati nella degradazione dell'integrità del segnale nelle regioni ippocampali e corticali [Duman, Sanacora, Krystal, 2019]. Nonostante il numero elevato di ricerche in questo ambito, i meccanismi molecolari alla base di questi cambiamenti non sono ancora stati individuati; tuttavia, è stata ipotizzata una connessione con gli effetti eccitotossici provocati dallo stress in combinazione con livelli elevati di glucocorticoidi surrenali e citochine infiammatorie [ibidem]. L'interruzione dei neuroni di proiezione glutammato-eccitatori nell'ippocampo e nella corteccia prefrontale, responsabili della trasmissione delle informazioni a livello di circuito, contribuisce alle alterazioni strutturali di queste regioni del cervello, e, inoltre, numerose evidenze hanno messo in luce come stress e depressione interrompano la funzione del GABA, il principale neurotrasmettitore inibitorio responsabile sia del controllo generale, sia della messa a punto della trasmissione eccitatoria [Fee *et al.*, 2017; Ghosal *et al.*, 2017; Krystal *et al.*, 2002; Luscher e Fuchs, 2015; Lusher *et al.*, 2011].

GABA e glutammato sono i principali neurotrasmettitori eccitatori e inibitori che controllano il flusso delle informazioni nel cervello e anomalie nei sistemi di questi due neurotrasmettitori riscontrate nel cervello di pazienti depressi hanno fornito delle prove per l'elaborazione di nuove teorie sulla fisiopatologia e sul trattamento dei disturbi dell'umore [Abdallah *et al.*, 2014; Fee *et al.*, 2017; Sanacora *et al.*, 2012].

Per quanto riguarda il glutammato (Figura 3), ricerche recenti che hanno utilizzato la spettroscopia di risonanza magnetica protonica in vivo (MRS) hanno rilevato una riduzione dei livelli metabolici del glutammato nella corteccia frontale mediale [Moriguchi *et al.*, 2018]; queste riduzioni potrebbero avere molteplici cause, tra cui la sintesi alterata, la ricaptazione nei neuroni e nella glia e/o il metabolismo [Abdallah *et al.*, 2014; Lener *et al.*, 2017; Sanacora *et al.*, 2012]. Altri studi che hanno utilizzato come tecnica una combinazione tra MRS e fMRI hanno rilevato che la diminuzione del glutammato nella corteccia cingolata anteriore subgenuale è correlata ad una connettività ridotta con l'insula e ad una riduzione delle risposte BOLD agli stimoli emotigeni in pazienti con disturbo depressivo maggiore [Lener *et al.*, 2017].

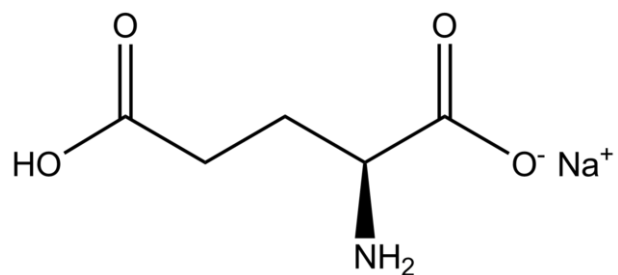


Figura 3 - Composizione chimica del glutammato

Nonostante il numero elevato di studi, l'evidenza maggiore rispetto alla trasmissione alterata del glutammato è fornita dagli studi morfologici sui neuroni del principio eccitatorio: è stato osservato che l'esposizione allo stress cronico riduce la lunghezza dei dendriti, la ramificazione dei neuroni piramidali CA3 dell'ippocampo e dei neuroni piramidali degli strati della corteccia prefrontale mediale II/III E V [Duman *et al.*, 2016; McEwen *et al.*, 2015; McEwen e Morrison, 2013; Morrison e Baxter, 2012]. Questi studi concordano con l'ipotesi secondo cui l'atrofia dei neuroni del glutammato partecipi alla diminuzione del volume delle strutture limbiche e corticali nella depressione, indicando infatti come lo stress cronico riduca sia strutturalmente che funzionalmente i neuroni del glutammato [Duman, Sanacora, Krystal, 2019].

Oltre a queste numerose evidenze, sono state ottenute prove interessanti anche rispetto all'ipertrofia dell'amigdala [*ibidem*]: evidenze cliniche hanno riportato l'aumento della lunghezza e della complessità dei dendriti dei neuroni del glutammato nel nucleo basolaterale dell'amigdala come reazione allo stress cronico [McEwen *et al.*, 2016, Roozendaal *et al.*, 2009].

In relazione ai risultati ottenuti rispetto all'alterazione del glutammato, sono stati ottenuti anche risultati riguardanti il contributo della neurotrasmissione GABA (Figura 4) interrotta nella neurobiologia della depressione maggiore [Ghosal *et al.*, 2017; Lener *et al.*, 2017; Lin e Sibille, 2015; Luscher *et al.*, 2011; Northoff e Sibille, 2014]. Innanzitutto, le prime ricerche hanno

individuato una riduzione dei livelli del GABA nel liquido cerebrospinale dei pazienti affetti da depressione maggiore [Fee *et al.*, 2017; Gold *et al.*, 1980], altri studi di MRS hanno riportato livelli ridotti anche nelle regioni cerebrali corticali dei pazienti depressi [Godfrey *et al.*, 2018;

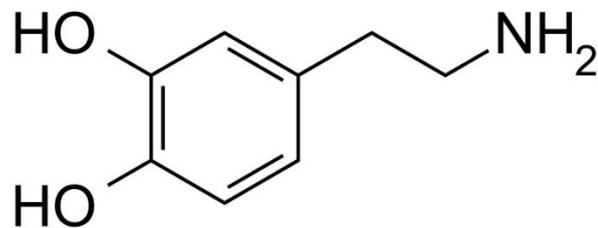


Figura 4 - Composizione chimica del GABA

Hasler *et al.*, 2005; Hasler *et al.*, 2007;

Price *et al.*, 2009; Sanacora *et al.*, 1999; Schur *et al.*, 2016], mentre, studi di stimolazione magnetica transcranica, hanno rilevato una riduzione del GABA determinata dall'analisi dell'inibizione corticale [Bajbouj *et al.*, 2006; Levinson *et al.*, 2010]. Riduzioni dei livelli di enzimi sintetici GABA sono stati identificati anche nella corteccia prefrontale mediale e in altre regioni corticali da una serie di studi preclinici [Banars *et al.*, 2017, Fee *et al.*, 2017; Ghosal *et al.*, 2017; Luscher e Fuchs, 2015; Luscher *et al.*, 2011; Ma *et al.*, 2016].

In pazienti affetti da depressione maggiore sono state rilevate alterazioni anche rispetto al sistema della dopamina (Figura 5), il quale svolge una funzione importante nella previsione della ricompensa, nell'eccitazione motivazione e nella reattività agli stimoli di incentivazioni condizionati [Wise, 1982; Salomone *et al.*, 2003]. Nonostante la depressione sia stata associata storicamente ad alterazioni dei circuiti della serotonina e della noradrenalina [Bunney e Davis,

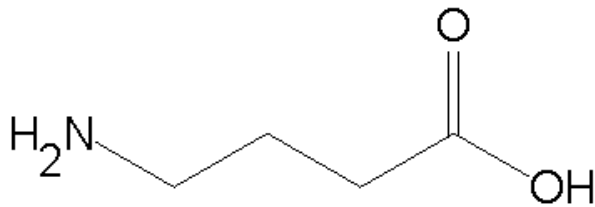


Figura 5 - Composizione chimica della dopamina

anedonia è presente un legame significativamente ridotto del trasportatore della dopamina (DAT) rispetto a soggetti non malati [Meyer *et al.*, 2001; Sarchiapone *et al.*, 2006]. La funzione alterata della dopamina mesolimbica è stata evidenziata anche da studi sui modelli animali di depressione e l'espressione alterata del recettore della dopamina nel sistema limbico è stata messa in luce da modelli come quello dell'impotenza appresa di Kram e collaboratori, e quello dello stress cronico lieve (CMS) di Dziedzicka-Wasylewska e collaboratori [Belujon e Grace, 2017]. In conclusione, si può osservare come le ricerche che si sono concentrate sullo studio della dopamina nella depressione maggiore abbiano messo in luce un *downregulation* di questo sistema [*ibidem*].

1965; Schildkraut *et al.*, 1965; Coppen, 1967], ricerche odierne che utilizzano tecniche di neuroimaging, farmacologiche ed elettrofisiologiche, sia sull'uomo, sia su modelli animali, hanno rilevato la presenza di disfunzioni della dopamina [Yadid e Friedman, 2008]. Queste ricerche hanno evidenziato una risposta striatale ridotta alla ricompensa e, inoltre, è stato osservato che nei pazienti depressi con

Capitolo III – ANALISI DIFFERENZIALE SINDROME DISESECUTIVA CINGOLATA ANTERIORE E DEPRESSIONE

Questo capitolo si propone di elaborare un'analisi differenziale tra la sindrome disesecutiva cingolata anteriore e la depressione, con l'obiettivo di chiarire le differenze tra le due condizioni mediche evitando possibili confusioni tra esse, soprattutto in relazione alle similitudini sintomatologiche che le due patologie presentano.

Una possibile confusione tra le due condizioni mediche potrebbe, ad esempio, essere legata al ruolo che svolge la corteccia cingolata anteriore nella modulazione dell'umore: questa regione presenta, infatti, una forte correlazione con la depressione ed è coinvolta anche in aspetti legati al trattamento mediante antidepressivi [Zhang, Shao, Wang, Chen, Liu, Pei, Zhang, Yao, Lu, 2021].

Inoltre, diversi studi di neuroimaging cerebrale condotti sia sull'essere umano, sia sugli animali, hanno dimostrato un coinvolgimento progressivo della corteccia cingolata anteriore nella regolazione del comportamento emotivo [Drevets, Savitz, Trimble, 2008]. In particolare, è stata riscontrata una netta diminuzione del volume della materia grigia della corteccia cingolata anteriore in pazienti con disturbo bipolare familiare e disturbo depressivo maggiore e, in relazione alla depressione, sono anche state riscontrate anomalie legate al flusso sanguigno cerebrale e del metabolismo del glucosio [*ibidem*] (Figura 1).

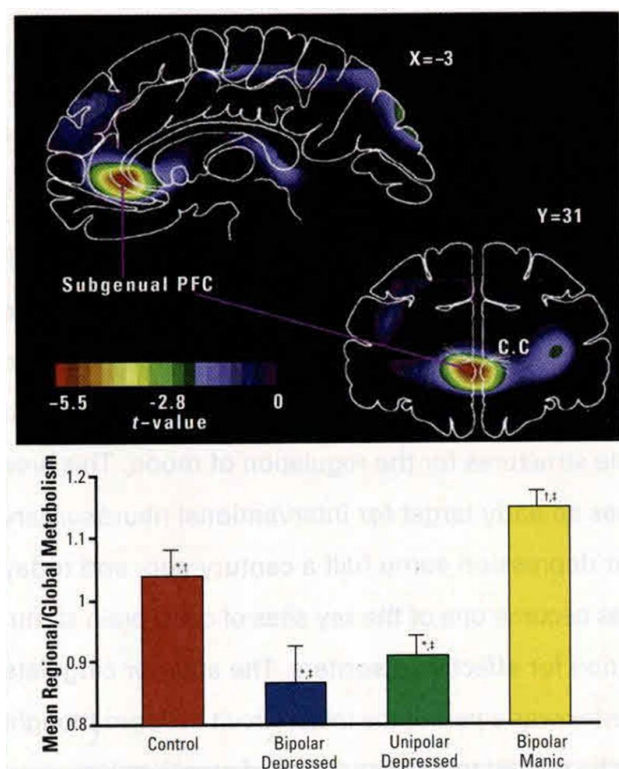


Figura 1- [Drevets, Price, Simpson *et al.*, 1997]

Dopo questa premessa, di seguito verranno trattate le similitudini e le differenze in relazione alle cause legate all'insorgenza, alla durata e al decorso delle rispettive patologie, alle manifestazioni sintomatologiche e ai relativi cambiamenti a livello cerebrale.

3.1 SIMILITUDINI E DIFFERENZE RELATIVE ALLE CAUSE, DURATA, DECORSO E TRATTAMENTO

Una prima grande differenza può essere, innanzitutto, delineata rispetto alle cause che portano, rispettivamente, all'insorgenza della sindrome disesecutiva cingolata anteriore e della depressione.

Relativamente alla sindrome disesecutiva cingolata anteriore, è fondamentale sottolineare come quest'ultima faccia parte di un insieme di quadri clinici molto differenziati tra di loro, dovuti principalmente a traumi di tipo fisico che provocano lesioni di diverse lesioni del lobo frontale o dei relativi circuiti frontosottocorticali [Grossi, Trojano, 2013]. Un esempio di lesione è il trauma cranico, il quale è solitamente provocato da una forza meccanica esterna e può comportare compromissioni sia temporanee, sia permanenti [Capizzi, Woo, Verduzco-Gutierrez, 2020]. Inoltre, cadute e incidenti con veicoli a motore risultano essere le principali cause dei traumi cranici, con percentuali rispettivamente del 35% e del 17%, mentre, le ferite provocate da armi da fuoco, risultano essere le più gravi e letali ma presentano un'incidenza complessiva più bassa [Vella, Crandall, Patel, 2017].

Rispetto alla depressione, le cause che possono incidere sull'insorgenza del disturbo sembrano essere molteplici, ma in generale si può dire che eventi di vita avversi vissuti durante adolescenza e/età adulta sono correlati a una più alta probabilità di sviluppare il disturbo [Goodyer *et al.*, 2000]. Esperienze altamente stressogene possono aumentare il rischio di insorgenza della depressione e, tra le cause psicosociali più importanti vi sono: traumi e abusi di tipo sessuale, fisico e psicologico, gravi lutti, divorzio/separazione, disoccupazione e/o precarietà economico-finanziaria, isolamento sociale, mobbing o bullismo e malattie gravi e/o croniche. Altri studi [Li *et al.*, 2016] hanno dimostrato che anche eventi di vita avversi vissuti durante l'infanzia possono incidere sull'insorgenza della depressione in età adulta.

Tra le altre cause vi sono fattori genetici, nonostante l'influenza della familiarità per la depressione maggiore sia abbastanza modesta; infatti, quello che sembra giocare un ruolo decisivo sembra essere, piuttosto, l'interazione tra fattori genetici ed esperienze di vita avverse e le vulnerabilità psicologiche individuali [Geschwind e Flint, 2015].

A livello di cause, quindi, possiamo notare come, da un lato, vi siano delle cause di tipo fisico come determinanti nello sviluppo della sindrome disesecutiva cingolata anteriore, mentre, dall'altro, vi siano cause maggiormente connesse a eventi di vita stressanti e/o traumatici e genetici alla base dello sviluppo della depressione.

In relazione alla durata delle due patologie, solitamente i traumi cerebrali sono irreversibili e provocano danni al tessuto cerebrale, in questo caso delle regioni cingolate anteriori, alterazione

del flusso sanguigno e del metabolismo cerebrale, comportando anche un aumento dei mediatori infiammatori, dello stress ossidativo e del vasospasmo [Werner, Engerlhard, 2007].

In seguito ad un trauma cranico che ha determinato lesioni cerebrali significative, si verifica, di solito, un periodo più o meno prolungato e intenso di sospensione dello stato di coscienza, anche più comunemente conosciuto come coma. Convenzionalmente, quando il coma ha una durata uguale o superiore alle sei ore e il paziente non è in grado di fornire risposte dirette a stimoli ambientali e/o dolorosi, parliamo di trauma cranico grave [Grossi, Trojano, 2013].

Il trauma cranico può poi avere un'evoluzione sfavorevole o un'evoluzione favorevole: l'evoluzione sfavorevole comporta una perdita prolungata dello stato di coscienza in seguito alla quale i pazienti si ritrovano, al risveglio, in uno stato vegetativo persistente, definito dalla *Multi-Society Task Force* come uno "stato di veglia inconsapevole", in cui i cicli sonno-veglia dei pazienti sono verificabili, ma i soggetti non rispondono agli stimoli ambientali e dolorosi e mostrano un deficit che riguarda tanto la comprensione, quanto la produzione del linguaggio. Lo stato vegetativo può anche andare incontro ad un miglioramento, determinando il recupero di livelli superiori di coscienza, e facendo sì che il paziente si ritrovi in uno stato di coscienza minima.

Per quanto riguarda l'evoluzione favorevole, successivamente allo stato di coma, il paziente può ritrovarsi uno stato confusionale, caratterizzato da agitazione ed inerzia, il quale presenta una durata variabile e, inoltre, durante questo periodo i soggetti non hanno memoria degli eventi che si sono verificati nella vita quotidiana e sono disorientati rispetto allo spazio e al tempo. Questo insieme di caratteristiche e condizioni vengono raggruppate sotto il nome di amnesia post-traumatica: la sua durata è considerata come un fattore predittivo rispetto alla qualità del recupero sia di pazienti che hanno presentato una perdita dello stato di coscienza, sia di quelli che non l'hanno presentato [*ibidem*].

Rispetto alla depressione, lo sviluppo e il decorso della patologia sono altamente variabili e si può osservare come alcuni individui non raggiungano mai la remissione, ovvero un periodo di durata uguale o superiore ai due mesi senza sintomi oppure caratterizzato dalla presenza di uno o due sintomi ma di lieve entità [DSM-5, American Psychiatric Association, 2014]. Inoltre, la cronicità dei sintomi depressivi può determinare una più alta probabilità di presenza di altri disturbi sottostanti, quali disturbi di personalità, disturbi d'ansia o da uso di sostanze, e può, invece, ridurre le probabilità di guarigione completa. Per quanto riguarda in modo più specifico la durata della depressione, <<per due individui su cinque con depressione maggiore, il

processo di guarigione ha inizio in genere entro tre mesi dall'esordio, e per quattro individui su cinque entro un anno.>> [DSM-5, American Psychiatric Association, 2014, p. 191]. L'esordio recente della malattia indica, solitamente, una guarigione più rapida e in soggetti che hanno presentato sintomi depressivi solo per alcuni mesi, è possibile pensare ad una guarigione spontanea [*ibidem*].

Infine, possiamo delineare alcune differenze relative anche ai diversi trattamenti cui possono essere sottoposti pazienti affetti rispettivamente da sindrome disesecutiva cingolata anteriore e depressione.

Per quanto riguarda la riabilitazione dalla sindrome disesecutiva cingolata anteriore, ma più in generale dai disturbi frontali, il recupero delle funzioni esecutive è considerato un processo molto complesso e arduo, al punto che alcuni autori [Hart e Jacobs, 1993] arrivarono a sostenere che non vi fosse alcuna cura per lesioni o sindromi frontali. Queste prospettive negative sono motivate dal fatto che le lesioni frontali interferiscono con i processi di controllo che giocano un ruolo fondamentale nel recupero funzionale generale [Grossi, Trojano, 2013]. Tuttavia, negli ultimi anni, gli studi relativi alla riabilitazione delle sindromi frontali sono aumentati esponenzialmente, dimostrando l'efficacia di alcuni interventi volti al recupero delle funzioni esecutive in alcuni disturbi disesecutivi [*ibidem*].

Nello specifico, mi occuperò della riabilitazione dei disturbi comportamentali, i quali sembrano essere maggiormente connessi con le funzioni di cui si occupa la corteccia cingolata anteriore. I disturbi comportamentali possono, innanzitutto, essere inadeguati per difetto, portando ad esempio ad apatia, abulia e anedonia, o per eccesso, portando, invece, impulsività, irritabilità, aggressività e disinibizione. Per trattare tali disturbi sono state elaborate un insieme di terapie che prendono il nome di terapie di modifica comportamentale o *Behavior Modification Therapy*: per ridurre i comportamenti in eccesso si può ricorrere sia all'applicazione del "costo della risposta", sia alla "sospensione" o *time-out* dell'attività in esecuzione quando il paziente inizia a manifestare comportamenti inadeguati [Grossi, Trojano, 2013]. Per quanto riguarda i comportamenti per difetto, si può invece ricorrere alla somministrazione di rinforzi positivi ogni volta che il paziente riproduce comportamenti positivi. Tali tecniche vengono solitamente utilizzate durante le prime fasi dell'intervento, in modo da poter disporre di una collaborazione, anche minima, da parte del paziente [*ibidem*].

Un ostacolo che può presentarsi nella conduzione efficace di queste terapie è il deficit di automonitoraggio, il quale rende difficoltoso il reinserimento sociale dei pazienti [*ibidem*].

Infine, revisioni più recenti [Cattelani, Zettin, Zoccolotti, 2010], hanno sottolineato come gli interventi di modifica comportamentale più utilizzati siano quelli che prevedono una descrizione del singolo caso e, gli stessi ricercatori, inoltre, hanno individuato risultati positivi anche per quegli interventi di riabilitazione che hanno l'obiettivo di stabilire una relazione terapeutica cognitivo-comportamentale con il paziente [*ibidem*].

Relativamente agli interventi diretti al trattamento della depressione, possiamo distinguere sia approcci psicologici basati sulla psicoterapia, sia approcci più di tipo farmacologico. Solitamente si predilige una terapia psicoterapica per pazienti che presentano una forma di depressione più lieve e un trattamento di tipo farmacologico quando i pazienti mostrano uno scarso o nullo miglioramento [Park, Zarate, 2019]. Per quanto riguarda, invece, casi di depressione moderata, si potrebbe prendere in considerazione un trattamento congiunto tra psicoterapia e farmacoterapia [Thase, Greenhouse, Frank *et al.*, 1997].

Per quanto riguarda la psicoterapia, alcuni studi [Cuijpers, van Straten, Andersson, van Oppen, 2008] che hanno confrontato diverse tipologie di psicoterapia, tra cui l'approccio cognitivo-comportamentale, l'attivazione comportamentale e la psicoterapia interpersonale, non hanno evidenziato differenze significative tra i vari approcci. Rispetto agli effetti positivi della terapia psicoterapeutica, sono stati condotti numerosi studi, in particolare meta-analisi, le quali hanno raccolto dati che supportano l'efficacia della terapia cognitivo-comportamentale, l'attivazione comportamentale e la terapia interpersonale per il trattamento di pazienti che presentano forme di depressione che vanno da quella lieve a quella moderata [Park, Zarate, 2019].

La terapia cognitivo-comportamentale risulta essere la forma più diffusa in ambito psicoterapeutico, tanto che un numero molto considerevole di studi hanno dimostrato la sua efficacia nel trattamento della depressione e dei disturbi d'ansia [Cuijpers, Cristea, Karyotaki, Reijnders, Huibers, 2016]. Nonostante ciò, recentemente è stato messo in evidenza come gli effetti della terapia cognitivo-comportamentale siano stati altamente sovrastimati per tre ragioni principali. Prima fra queste è il bias di pubblicazione, termine con cui si indica la tendenza dei ricercatori a pubblicare dei manoscritti solo in relazione alla forza dei loro risultati e, nel caso della psicoterapia, è stato messo in evidenza come la ricerca in questo ambito si sia basata sulla pubblicazione di piccoli studi ma con ampie dimensioni di effetto [*ibidem*]. In secondo luogo, il fatto che la qualità di molti studi sia subottimale, ha determinato una sopravvalutazione degli effetti delle diverse psicoterapie. Infine, la sopravvalutazione degli effetti è stata determinata

anche dal fatto che un numero considerevole di studi ha preso come riferimento gruppi di controllo in lista d'attesa [*ibidem*].

Infine, in base alla situazione del paziente si dovrebbe scegliere un tipo di psicoterapia adeguata e, se entro sei settimane dall'inizio del trattamento non si osservano miglioramenti significativi, può essere consigliabile prendere in considerazione la farmacoterapia o una consultazione psichiatrica [Park, Zarate, 2019].

Proprio in relazione alla farmacoterapia, l'introduzione di farmaci antidepressivi hanno costituito una svolta molto importante nel trattamento della depressione [*ibidem*]. Per pazienti che presentano una depressione da moderata a grave, si prediligono solitamente gli inibitori selettivi per la ricaptazione della serotonina (SSRI), gli inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina (SRNI), bupropione e mirtazapina [Kennedy, Lam, McIntyre *et al.*, 2016]. Recentemente, la *Food and Drugs Administration* (FDA) ha introdotto anche l'utilizzo di altri farmaci, quali il vilazodone, la vortioxetina e il levomilnacipran, per il trattamento farmacologico della depressione [*ibidem*].

In conclusione, ricordiamo che il trattamento più efficace sarebbe quello combinato, sia rispetto ai trattamenti che prevedono esclusivamente la psicoterapia, sia quelli che prevedono esclusivamente la farmacoterapia [Amick, Gartlehner, Gaynes, Asher, Morgan *et al.*, 2015] (vedi Capitolo 2).

3.2 SOMGLIANZE E DIFFERENZE A LIVELLO SINTOMATOLOGICO

Se l'analisi delle cause, della durata, del decorso e del trattamento ha evidenziato principalmente delle differenze sostanziali tra le due patologie prese in esame, l'analisi sintomatologica mostra, al contrario, la presenza di alcuni sintomi comuni tra la sindrome disesecutiva cingolata anteriore e la depressione.

Partendo proprio dai sintomi condivisi, possiamo notare come sia la depressione, sia la sindrome disesecutiva presentino alcuni disturbi della motivazione, i quali portano alla manifestazione di anedonia e apatia. Per quanto riguarda questo cluster di disturbi, possiamo affermare che la motivazione è uno stato interno che spinge il soggetto a compiere azioni, guidato sia da processi consapevoli, sia da processi inconsapevoli ed esercita un'influenza su tutte le fasi del processo di pianificazione dei comportamenti [Grossi, Trojano, 2013].

Rispetto all'anedonia, è stata definita da Ribot per la prima volta nel 1896 e con questo termine si intende <<un'incapacità di provare piacere in ogni tipo di situazione (attività sessuali o legate

al cibo: anedonia fisica; attività relazionali o affettive: anedonia sociale) che normalmente dovrebbero procurarne.>> [Grossi, Trojano, p. 56, 2013]. Con il termine anedonia, però, si può indicare anche la mancata ricerca di stimoli piacevoli e in questo senso è connessa con la riduzione della messa in atto di comportamenti di ricerca del piacere e, di conseguenza, strettamente correlata con i disturbi della motivazione. Relativamente alla depressione, Klein nel 1974, ha ipotizzato che la difficoltà nel provare piacere e/nel cercarlo, potesse determinare anche una perdita dell'interesse nei confronti dell'ambiente circostante, connessa con difficoltà relative all'apprezzamento di cibo, delle attività sessuali e/o di svago [Grossi, Trojano, 2013]. Più nello specifico, rispetto alla depressione, sia l'ICD-10, sia il DSM-5 definiscono l'anedonia e la perdita del piacere come sintomi principali di tale disturbo [Höflich, Michenthaler, Kasper, Lanzenberger, 2019]. Nella depressione, inoltre, l'anedonia sembra giocare un ruolo nella persistenza della malattia e nella resistenza al trattamento [Balujon, Grace, 2017].

Un altro sintomo che si può manifestare in entrambe le condizioni mediche è l'apatia, caratterizzata da una progressiva diminuzione dei comportamenti finalizzati al raggiungimento di obiettivi e scopi a causa della mancanza di motivazione [Marin, 1990]. L'apatia, insieme all'anedonia, costituisce infatti quelli che sono i sintomi comportamentali della depressione, le quali portano il soggetto a diminuire in maniera progressiva tutte le attività tipiche della vita quotidiana, specialmente se unite alla sensazione cronica di stanchezza [Höflich, Michenthaler, Kasper, Lanzenberger, 2019]. Rispetto alla sindrome disesecutiva, il circuito del cingolo anteriore, che viene anche definito come "circuito della motivazione", sembra essere implicato nella genesi dell'apatia, in quanto responsabile dell'integrazione degli aspetti sia emotivi, sia cognitivi, dei comportamenti motivazionali [Grossi, Trojano, 2013]. Questo circuito è mediato dal sistema dopaminergico mesencefalico e l'apatia potrebbe essere spiegata, in questo caso, proprio dal fatto che la dopamina è il principale neurotrasmettitore coinvolto nei comportamenti motivazionali e nei meccanismi di rinforzo e ricompensa [*ibidem*].

Passando in rassegna gli altri sintomi tipici delle due patologie, la sindrome disesecutiva cingolata anteriore, come riportato nel Capitolo I, comporta mutismo acinetico ed efficacia ed efficienza ridotte nei processi di elaborazione delle informazioni conflittuali (vedi Capitolo I). Il mutismo acinetico è un disturbo neurologico raro che si distingue per l'alterazione di iniziazione e di motivazione al comportamento, che comporta il mantenimento, da un lato, di livelli intatti di coscienza e di capacità sensomotoria, dall'altro una netta riduzione di comportamenti ed emozioni diretti all'obiettivo [Arnts, van Erp, Lavrijsen, van Gaal, Groenewegen, van den Munckhof, 2020]. Questo disturbo viene spesso associato a danni

strutturali che interessano una vasta gamma di aree cerebrali, in particolare, dei circuiti frontali-sottocorticali [*ibidem*].

In relazione alla depressione, possiamo distinguere sintomi affettivi, sintomi comportamentali, sintomi fisici e disturbi delle funzioni cognitive. Secondo DSM-5 [APA, 2014], un sintomo principale è l'umore depresso, il quale comporta una sintomatologia che intacca la sfera affettiva, portando una profonda tristezza persistente e un senso di disperazione che perdurano nell'arco della giornata e risultano essere imperturbabili anche a fronte di eventi positivi o piacevoli per il paziente. Un altro sintomo sono i pensieri negativi: i pazienti solitamente hanno un'immagine negativa di sé stessi e mostrano autostima ed autoefficacia basse; inoltre, hanno spesso aspettative basse sia nei confronti degli altri, sia nei confronti del proprio futuro [Clark, Beck, 2010]. Il contenuto di questi pensieri può peggiorare, fino a determinare l'insorgenza di ideazioni deliranti e/o ideazioni o agiti anticonservativi [Disner *et al.*, Walker *et al.*, 2015]. Rispetto ai sintomi comportamentali, come riportato nel paragrafo precedente, possiamo delineare la presenza di anedonia e apatia.

Oltre a questi sintomi, le persone che soffrono di depressione maggiore possono presentare anche difficoltà nei processi cognitivi: molto spesso si possono verificare fenomeni di ruminazione, ovvero la tendenza del soggetto a pensare costantemente e continuamente alla propria malattia, ai propri sintomi e alla propria condizione [Hui, Xia, *et al.*, 2020; Cooney *et al.*, 2010]. Tra le altre difficoltà di tipo cognitivo, possono essere presenti anche deficit nella concentrazione, nella memoria e nei processi di *decision making* [Pan *et al.*, 2019]. Infine, si possono manifestare anche sintomi di tipo fisico, in quanto la depressione può manifestarsi anche a livello somatico attraverso l'insorgenza di stanchezza cronica, dolori diffusi o problemi gastro-intestinali [Kapfhammer, 2006]. Tra le altre manifestazioni somatiche, a volte i disturbi depressivi possono manifestarsi anche attraverso alterazioni del ritmo sogno-veglia (es. aumento o diminuzione del sonno notturno), alterazioni nelle abitudini alimentari e alterazioni legate alla sfera sessuale (es. riduzione del desiderio sessuale) e, in quadri clinici che presentano una depressione molto grave, si può manifestare anche un rallentamento motorio [*ibidem*].

3.3 SOMIGLIANZE E DIFFERENZE A LIVELLO CEREBRALE

In quest'ultimo paragrafo verranno confrontate le diverse modificazioni che si verificano a livello cerebrale nelle due patologie prese in esame.

Iniziando dalla sindrome disesecutiva cingolata anteriore, come accennato brevemente nel primo paragrafo, solitamente le sindromi disecutive sono provocate da un trauma cranico, più

o meno grave, che determina la lesione di una o più regioni cerebrali, e in questo caso specifico, della corteccia cingolata anteriore.

Le lesioni cerebrali vedono come cause principali due diverse tipologie di meccanismi, i quali manifestano danni/modificazioni del tessuto cerebrale diversi: i meccanismi primari e i meccanismi secondari. I meccanismi primari hanno origine nel momento stesso in cui il trauma cranico si verifica e comprendono lacerazioni del tessuto cerebrale, danni diffusi alla sostanza bianca ed emorragie intracerebrali e/o ematomi; i meccanismi secondari, invece, si verificano in un momento successivo, ovvero qualche ora o giorno in seguito al trauma cranico e possono comportare ipossia, edemi cerebrali, disturbi del flusso ematico cerebrale o ipertensione intracranica [Grossi, Trojano, 2013]. Inoltre, questi due tipi di meccanismi possono verificarsi in casi diversi di trauma cranico; quindi, sia in situazioni in cui il trauma ha comportato una lesione ossea del cranico con danni diretti alle aree cerebrali adiacenti, sia in situazioni in cui la lesione ossea non si è verificata [*ibidem*].

Verranno spiegati di seguito le diverse lesioni primarie e secondarie nello specifico, con relative ed eventuali modificazioni a livello cerebrale.

Una prima causa conseguente a lesioni di tipo primario è l'ematoma intracranico, il quale può essere di diverso tipo: ematoma epidurale, ematoma subdurale, emorragie intracerebrali ed emorragie subaracnoidee [Kaur, Sharma, 2018]. L'ematoma epidurale è determinato dalla rottura dell'arteria meningea media conseguente alla rottura dell'osso temporale ed è una tipologia di sanguinamento arterioso che porta un aumento della pressione. Nei casi di ematomi generati dalla lacerazione di un'arteria, si va incontro ad un deterioramento neurologico istantaneo. L'ematoma subdurale è provocato, invece, dalla rottura di alcune vene ed è tipico di vittime di gravi traumi cranici che presentano anche menomazioni dell'arteria piaie o delle vene corticali. Questa tipologia di ematomi non si sviluppa rapidamente come quelli epidurali, ma possono comportare lesioni di massa alle quali seguono mortalità e disfunzioni. Per quanto riguarda le emorragie intracerebrali e subaracnoidee, le prime riguardano un sanguinamento interno del cervello stesso e le conseguenze principali sono danni ai vasi cerebrali superiori e una contusione corticale diffusa, mentre, le seconde, si verificano quando le componenti del sangue ostruiscono i villi aracnoidei [*ibidem*].

Oltre a queste diverse tipologie di ematomi, tra le lesioni primarie troviamo anche il colpo di stato e le contusioni contrecoup. I "meccanismi di colpo di stato-contrecoup" indicano il movimento del cervello all'interno del cranio [Hellewell, Ziebell, Lifshitz, Morganti-

Krossman, 2016]. Per quanto riguarda la contusione, può essere definita come un'area cerebrale infiammata combinata con la fuoriuscita di sangue dai vasi sanguigni danneggiati e, solitamente, deriva dall'unione di danni di tipo vascolare e tissutale [Kaur, Sharma, 2018]. Un altro tipo di lesione provocata dai movimenti del cervello, in questo caso rotazionali, è la lesione assonale diffusa [*ibidem*]. La lesione assonale diffusa <<è una lesione dei fascicoli sottocorticali secondari allo stiramento e allo strappamento delle fibre nervose ed ai focolai microemorragici multipli, e ha sede caratteristica a livello delle strutture profonde: sostanza bianca parasagittale e del centro semiovale, corpo calloso, gangli della base e tronco encefalico>> [Grossi, Trojano, p. 222, 2013].

In relazione alle lesioni di tipo secondario, una tra queste è l'edema, il quale si verifica in seguito al trauma cranico [Kaur, Sharma, 2018]. L'edema cerebrale è di due tipologie diverse: citotossico o intracellulare e vasogenico o interstiziale. L'edema citotossico si verifica in seguito a cambiamenti dell'osmosi cellulare, che si caratterizza solitamente per la perdita della capacità delle singole cellule di gestire efficacemente i loro gradienti ionici; l'edema vasogenico è una conseguenza di <<disturbi autodigestivi o della disintegrazione meccanica/funzionale del foglio endoteliale o dalla dilatazione riflessa dei vasi cerebrali>> [Kaur, Sharma. "Recenti progressi nella fisiopatologia della lesione cerebrale traumatica", 2018].

Vi è poi l'aumento della pressione intracranica, la quale può ridurre ulteriormente la pressione di perfusione cerebrale (la forza con cui il sangue scorre nel cervello) in seguito ad un trauma cranico e aumentare la probabilità di infarto cerebrale e ischemia [*ibidem*]. Infine, le altre conseguenze di lesioni secondarie sono la disfunzione mitocondriale e l'eccitossicità. Per quanto riguarda la disfunzione mitocondriale, questa determina la formazione di radicali liberi in seguito all'apoptosi e tutte queste modificazioni possono compromettere significativamente le funzioni neurologiche. L'eccitossicità è, invece, un processo in cui si verifica un danneggiamento dei neuroni in seguito a sovrastimolazioni da parte di neurotrasmettitori eccitatori del glutammato [*ibidem*].

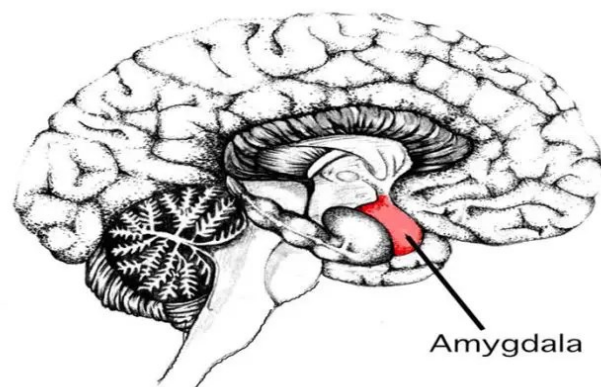
Rispetto alla depressione, i cambiamenti cerebrali che si possono notare sono diversi rispetto a quelli che si verificano in una sindrome disesecutiva, in primo luogo, per le modificazioni cerebrali causanti e/o conseguenti alla depressione non sono dovute a un trauma cranico o, comunque, ad una lesione di tipo fisico.

Innanzitutto, a livello anatomico, nella depressione sono stati individuate alterazioni della materia grigia, diminuzione del volume della corteccia prefrontale e della dimensione dei neuroni e una perdita delle cellule gliali [Drevets, *et al.*, 2008].

Si possono individuare alcune regioni cerebrali che sembrerebbero essere maggiormente coinvolte nella depressione, tra queste l'ippocampo, la corteccia prefrontale e l'amigdala. L'ippocampo è una delle regioni del cervello maggiormente presa in considerazione dalle ricerche sulla depressione [Liu, Ge, Leng, Pan, Colantuoni, Yang e Cui, 2017]. Contiene livelli molto elevati di recettori glucocorticoidi e glutammato e si occupa della regolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, i quali lo rendono maggiormente sensibili allo stress cronico e alla depressione [*ibidem*].

Come già riportato, la depressione comporta una riduzione significativa del volume dell'ippocampo, una riduzione delle neurogenesi ippocampale e un aumento, al contrario, dell'apoptosi. Anche corteccia prefrontale e amigdala presentano dei cambiamenti. In relazione alla corteccia, i mutamenti riguardano i ruoli ricoperti dai due settori della corteccia prefrontale (corteccia prefrontale ventromediale e corteccia prefrontale dorsolaterale), i quali mostrano cambiamenti opposti nella loro attività nella depressione (iperattività della corteccia prefrontale ventromediale e ipoattività nei settori dorsolaterali) e la diminuzione delle risposte emodinamiche prefrontali [Liu, Ge, Leng, Pan, Colantuoni, Yang e Cui, 2017].

Rispetto all'amigdala (Figura 2), al contrario delle altre due regioni cerebrali prese in considerazione, la sua plasticità sinaptica aumenta in situazioni di stress e depressione, mentre, in relazione al suo volume, quest'ultimo risulterebbe essere variabile in relazione al livello di gravità della depressione.



A livello di regioni cerebrali, quindi, possiamo dire che la depressione esercita un'influenza sulla plasticità neuronale di diverse regioni encefaliche (come quelle sopra riportate) dando origine a processi fisiopatologici complessi [*ibidem*] (vedi Capitolo I).

Un'altra differenza che si può delineare tra depressione e sindrome disesecutiva cingolata anteriore riguarda i cambiamenti che avvengono a livello neurotrasmettitoriale, i quali interessano maggiormente la depressione.

Come già riportato nel Capitolo 2, nella depressione si possono osservare alterazioni rispetto al glutammato, al GABA, alla serotonina e alla dopamina. Numerosi studi clinici e preclinici hanno sottolineato come nella depressione siano presenti deficit connessi alla segnalazione del glutammato e del GABA e, studi condotti su modelli roditori di depressione, hanno dimostrato la presenza di alterazioni di questi due neurotrasmettitori e la loro capacità di produrre effetti depressivi [Duman, Sanacora, Krystal, 2020]. In particolare, rispetto a questi neurotrasmettitori aminoacidi, studi che hanno utilizzato la spettroscopia di risonanza magnetica hanno evidenziato, nel cervello di pazienti affetti da disturbi dell'umore, un contenuto alterato di questi ultimi [Abdallah, Jiang, Fayter, Fasula, Krystal, Rothman, Mason, Sanacora, 2015].

Un'altra modificazione neurotrasmettitoriale significativa è quella che riguarda la dopamina, tanto che la disfunzione di questo sistema è stato considerato come responsabile di uno dei principali sintomi della depressione, ovvero l'anedonia [Der-Avakina, Markou, 2012]. Il sistema dopaminergico è responsabile della previsione della ricompensa, nell'eccitazione motivazionale e nella reattività agli stimoli di incentivazione condizionati [Belujon, Grace, 2017]. In relazione a ciò, è stata trovata una connessione tra depressione, anedonia e una riduzione della risposta alla ricompensa [*ibidem*]. Si può affermare che un numero significativo di studi che si sono concentrati sul sistema dopaminergico e sul suo ruolo nella depressione, hanno sottolineato la presenza di una *downregulation* di questo stesso sistema [*ibidem*].

CONCLUSIONE

La presente tesi si proponeva di elaborare un'analisi differenziale nella quale venivano messe a confronto due patologie diverse, rispettivamente, la sindrome disesecutiva cingolata anteriore e la depressione.

L'idea di un possibile confronto si basa sulle somiglianze presenti, soprattutto a livello di sintomi, tra queste due condizioni e sull'ipotesi che, in ambito medico/clinico, possano avvenire delle confusioni: per esempio, scambiare un quadro di sindrome disesecutiva riguardante la corteccia cingolata anteriore con un quadro di depressione.

Il terzo capitolo di questa tesi ha proprio l'obiettivo di proporre uno strumento teorico che consenta di evitare queste ipotetiche situazioni di confusione, prendendo in esame, quindi, non solo le somiglianze tra le due condizioni mediche, ma anche le differenze. L'attenzione rivolta alle differenze presenti consentirebbe ai possibili lettori di avere a disposizione una quantità di differenti elementi che possono essere presi in considerazione come discriminanti per la distinzione tra la sindrome disesecutiva cingolata anteriore e la depressione.

In primo luogo, può essere utile distinguere le diverse cause, durate, decorsi e trattamenti delle due malattie. Per quanto riguarda la depressione, si delineano principalmente cause connesse a eventi di vita stressanti e/o traumatici, fattori di tipo genetico [Geschwind e Flint, 2015] oppure cause connesse con la vulnerabilità e i fattori di rischio del paziente [Goodyer *et al.*, 2000; Li *et al.*, 2016]. La depressione ha una durata variabile e in molti casi vi possono essere delle ricadute [DSM-5, American Psychiatric Association, 2014] e, per quanto riguarda il tipo di trattamento adatto, vi sono diverse forme di terapie disponibili, diverse tra loro, che riguardano tanto la psicoterapia quanto la farmacoterapia o una loro combinazione [Thase, Greenhouse, Frank *et al.*, 1997]. Le diverse tipologie di psicoterapia risultano essere ugualmente valide [Cuijpers, van Straten, Andersson, van Oppen, 2008]; per quanto riguarda la farmacoterapia si propone di utilizzarla nei casi in cui non si osservino miglioramenti entro sei settimane dall'inizio della terapia [Park, Zarate, 2019].

In relazione alla sindrome disesecutiva cingolata anteriore, le cause sono innanzitutto di tipo fisico, nel senso che la patologia è spesso causata da un trauma fisico come ad esempio un trauma cranico. Le lesioni riportate possono avere un impatto più o meno duraturo e/o permanente sull'individuo e, in base alla gravità della lesione, anche i deficit possono essere più o meno permanenti [Grossi, Trojano, 2013]. Rispetto ai possibili trattamenti, la riabilitazione da questo tipo di lesioni può essere un processo molto complesso e difficile e

talvolta può portare anche ad esiti infausti [Grossi, Trojano, 2013]. Per la riabilitazione dei deficit del comportamento, i quali riguardano più nello specifico la corteccia cingolata anteriore, negli ultimi anni è stata proposta la *Behavior Modification Therapy* [ibidem].

L'ipotesi iniziale, ovvero la possibilità di una confusione tra le due patologie, risulterebbe essere plausibile in un primo momento, soprattutto quando si prendono in esame i sintomi e la loro manifestazione: la sindrome disesecutiva e la depressione condividono, infatti, tre sintomi principali, cioè l'apatia, l'anedonia e la mancanza di motivazione. Questi sintomi caratterizzano entrambe e rivestono un ruolo importante in ciascuna di esse, tanto che nel caso della depressione l'anedonia è considerata uno dei due sintomi principali necessari ai fini di una diagnosi secondo il DSM-5 [2014].

Di fronte a un ipotetico paziente che presenta una progressiva diminuzione della motivazione, apatia e anedonia, si potrebbe subito pensare ad un quadro di depressione; tuttavia, vi sono alcuni elementi che possono scongiurare una diagnosi sbagliata. Innanzitutto, può essere utile prendere in esame tutte le altre manifestazioni sintomatologiche, e su questo piano, le differenze risultano essere molteplici: in primo luogo, un quadro depressivo dovrebbe presentare, oltre all'anedonia, l'umore depresso come altro criterio fondamentale, oltre che alle altre numerosissime manifestazioni sintomatologiche che la malattia comporta; mentre, per quanto riguarda la sindrome disesecutiva, tra gli altri sintomi vi è il mutismo acinetico e una difficoltà nella gestione ed elaborazione delle informazioni conflittuali [Grossi, Trojano, 2013].

Infine, ulteriori elementi di confronto riguardano le modificazioni a livello cerebrale che si verificano nei due diversi quadri clinici: da un lato, la sindrome disesecutiva si caratterizza principalmente per lesioni che vanno ad intaccare proprio la corteccia cingolata anteriore, portando a delle lesioni del tessuto cerebrale e possibili cambiamenti a livello di trasmissione neurotrasmettitoriale nella suddetta regione danneggiata [Grossi, Trojano, 2013]; dall'altro, la depressione si caratterizza invece per cambiamenti che coinvolgono maggiormente l'ippocampo, la corteccia prefrontale e l'amigdala, cambiamenti connessi alla plasticità neuronale [[Liu, Ge, Leng, Pan, Colantuoni, Yang, Cui, 2017] e alla produzione di diverse tipologie di neurotrasmettitori, rispettivamente glutammato, GABA [Duman, Sanacora, Krystal, 2020; Abdallah, Jiang, Fayter, Fasula, Krystal, Rothman, Mason, Sanacora, 2015], serotonina e dopamina [Der-Avakina, Markou, 2012; Belujon, Grace, 2017].

Dati questi molteplici elementi di confronto, l'auspicio è che questa sorta di analisi differenziale possa essere ritenuta utile ai fini di produrre diagnosi precise e di evitare possibili e ipotetiche confusioni tra la sindrome disesecutiva cingolata anteriore e la depressione.

Riferimenti bibliografici

- Abdallah, C.H. Sanacora, G. Duman, R.S. Krystal, J.H. (2015). Ketamine and rapid-acting antidepressants: a window into a new neurobiology for mood disorders therapeutics. *Annual Review of Medicine*, 66, 509-523
- American Psychiatric Association (2014). *Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali – quinta edizione (DSM-5)*. Raffaello Cortina Editore, 179, 191
- Arnts, H. van Erp, W.S. Lavrijsen, J. van Gaal, S. Groenewegen, H.J. van den Munckof, P. (2020). On the pathophysiology and treatment of akinetic mutism. *Neuroscience & Behavioral Reviews*, 112, 270-278
- Beurel, E. Nemeroff, C.B. (2014). Interaction of stress, corticotropin-releasing factor, arginine vasopressin and behaviour. *Behavioral Neurobiology of Stress-related Disorders*, 18, 67-80
- Belujon, P. Grace, A.A (2017). Dopamine system dysregulation in major depressive disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 20, 1036-1046
- Caltagirone, C. Costa, A. (2014). La sindrome disesecutiva. *Researchgate*
- Chen, L. Wang, Y. Niu, C. Zhong, S. Hu, H. Chen, P. Zhang, S. Chen, G. Deng, F. Sunkai, L. Wang, J. Huang, L. Huang, R. (2018). Common and distinct abnormal frontal-limbic system structural and functional patterns in patients with major depression and bipolar disorder. *NeuroImage: Clinical, Volume 20*, 42-50
- Clark, D.A. Beck, A.T. (2010). Cognitive theory and theory of anxiety and depression: convergence with neurobiological findings. *Trends in Cognitive Sciences*, 14, 418-424
- Cooney, R.E. Joorman, J. Eugène, F. Dennis, E.L. Gotlib, I.H. (2010). Neural correlate of rumination in depression. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 10, 470-478
- Cuijpers, P. Cristea, I.A. Karyotaki, E. Reijnders, M. Huibers, M. J.H. (2016). How effective are cognitive behavior therapies for major depression and anxiety disorders? A meta-analytic update of the evidence. *World Psychiatry*, 15(3), 245-258
- Disner, S.G. Beevers, C.G. Haigh, E. Beck, A.T. (2011). Neural mechanism of the cognitive model of depression. *Nature Reviews Neuroscience*, 12, 467-477
- Drevets, W.C. Savitz, J. Trimble, M. (2008). The subgenual anterior cingulate cortex in mood disorders. *Cambridge University Press*, 13

- Duman, R. Aghajanian, G. (2012). Synaptic dysfunction in depression: potential therapeutic targets. *Nature Medicine*, 22, 238-249
- Duman, R. Aghajanian, G. Sarancora, G. Krystal, J.H. (2016). Synaptic plasticity and depression: new insights from stress and rapid-acting antidepressants. *Nature Medicine*, 22, 238-249
- Duman, R. Sanacora, G. Krystal J.H. (2019). Altered connectivity in depression: GABA and glutamate neurotransmitter deficits and reversal by novel treatments. *Neuron*, 102, 75-90
- Gartlehner, G. Gaynes, B.N. Amick, H.R. Asher, G.N. Morgan, L. Coker-Schwimmer, E. Forneris C. Boland, E. Lux, L.J. Gaylord, S. Bann, C. Pierl, C.B. Lohr, K.N. (2015). Comparative benefits and harms of antidepressant, psychological, complementary, and exercise treatments for major depression: and evidence report for a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Annals of Internal Medicine*, 164, 331-341
- Grossi, D. Trojano, L (2013). *Neuropsicologia dei lobi frontali – sindromi disesecutive e disturbi del comportamento*. Il Mulino, 27, 36, 42, 56, 222
- Höflich, A. Michenthaler, P. Kasper, S. Lazenberger, R. (2019). Circuit mechanism of reward, anhedonia, and depression. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 22, 105-118
- Jing, Y. Zhao, N. Deng, X. Feng, Z. Huang, G. Meng, M. Zang, Y Wang, J (2020). Pregenual or subgenual anterior cingulate cortex as potential effective region for brain stimulation of depression. *Wiley Online Library*, 10
- Kupfer, D.J. Frank, E. Phillips, M.L. (2012). Major depressive disorder: new clinical, neurobiological, and treatment perspectives. *The Lancet*, 379, 1045-1055
- Lingiardi, V. Gazzillo, F. (2014). *La personalità e i suoi disturbi – valutazione clinica e diagnosi al servizio del trattamento*. Raffaello Cortina Editore
- Liu, W. Ge, T. Leng, Y. Pan, Z. Colantuoni, C. J. Yang, W. Cui, R. (2017). The role of neural plasticity in depression: from hippocampus to prefrontal cortex. *Hindawi*, 2017
- Park, L.T. Zarate Jr, C.A. (2019). Depression in the primary care setting. *The New England Journal of Medicine*, 380, 559-568
- Price, R.B. Duman, R. (2019). Neuroplasticity in cognitive and psychological mechanism of depression: an integrative model. *Molecular Psychiatry*, 25, 530-543

- Uchida, S. Yamagata, H. Seki, T. Watanabe, Y. (2017). Epigenetic mechanism of major depression: Targeting neuronal plasticity. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 72, 212-227
- Vella, M. Crandall, M.L. Patel, M.B. (2017). Acute management of traumatic brain injury. *Surgical Clinics of North America*, 97, 1015-1030
- Wilson, L. Stewart, W. Dams-O'Connor, K. Diaz-Arrastia, R. Horton, L. Menon, D.K. Polinder, S. (2017). The chronic and evolving neurological consequences of traumatic brain injury. *The Lancet – Neurology*, 16, 813-825
- Wook Koo, J. Chaudhury, D. Han, M. Nestler, E.J (2019). Role of mesolimbic brain-derived neurotrophic factor in depression. *Biological Psychiatry*, 86, 738-748
- Zhang. Y. Shao, J. Wang, X. Chen, Z. Liu, H. Pei, C. Zhang, S. Yao, Z. Lu, Q. (2021). Functional impairment-based segmentation of anterior cingulate cortex in depression and its relationship with treatment effects. *Wiley Online Library*, 42, 4035-4047

Ringraziamenti

Ringrazio i miei genitori, Laura e Mauro, e mia nonna Franca per avermi supportata e sopportata durante questo percorso. Grazie per essermi sempre stati vicino e per aver sempre creduto in me anche quando io stessa credevo di non farcela.

Ringrazio anche tutti i docenti incontrati per la disponibilità, in particolare il Professor Davide Alberto Brombin per aver accettato di seguirmi come relatore durante la stesura di questa tesi.

Infine, ringrazio Martina, per avermi affiancata durante questi anni nei momenti di gioia e di sconforto, per aver condiviso pianti e risate e per avermi fatto riscoprire quanto sia bello avere un'amica così. Grazie per aver contribuito a rendere meno pesanti e dolorosi alcuni momenti riuscendo sempre a strapparmi una risata. Quest'anno ne è capitata una diversa al mese ma ce l'abbiamo fatta.

