

## Rassegne

# La cognizione sociale nel disturbo depressivo maggiore: una rassegna sulle basi neurali

### *The neural bases of social cognition in major depressive disorder: a review*

FILIPPO TURCHI<sup>1</sup>, ALESSANDRO CUOMO<sup>2</sup>, GIOVANNI AMODEO<sup>2</sup>, ETTORE FAVARETTO<sup>3</sup>,  
STEFANIA RIGHINI<sup>4</sup>, EUGENIA MELLINA<sup>4</sup>, CARMELO LA MELA<sup>5</sup>, ANDREA FAGIOLINI<sup>2</sup>

E-mail: turchif@gmail.com

<sup>1</sup>Sigmund Freud University, Milano

<sup>2</sup>Dipartimento di Medicina Molecolare, Università di Siena

<sup>3</sup>Servizio Psichiatrico, Bressanone

<sup>4</sup>Centro Studi Cognitivi, Firenze

<sup>5</sup>Scuola Cognitiva, Firenze

**RIASSUNTO. Introduzione.** Il disturbo depressivo maggiore (MDD) è caratterizzato da un'importante compromissione del funzionamento sociale e interpersonale. Diversi studi recenti di neuroimmagine hanno esaminato uno dei principali domini della cognizione sociale, la comprensione delle emozioni, in pazienti con MDD, nel tentativo di individuarne il possibile substrato neurobiologico. **Metodi.** Sono stati selezionati e revisionati gli articoli pubblicati fino ad agosto 2016 indicizzati su PubMed e PsycINFO abbinando i termini: "major depressive disorder", "major depression", "unipolar depression", "clinical depression", "fMRI", "emotion comprehension", "emotion perception", "affect comprehension", "affect perception", "facial expression", "prosody", "theory of mind", "mentalizing", "empathy". **Risultati.** Dall'analisi dei risultati emergerebbe complessivamente che pazienti con MDD in fase acuta di malattia differiscono dai controlli sani nel pattern di risposta neurale durante l'elaborazione delle emozioni. Nonostante alcuni studi dimostrino come tali anomalie tendano a normalizzarsi con la remissione sintomatologica, altri evidenziano la permanenza di tali alterazioni anche durante le fasi libere da malattia. **Limiti.** Le ricerche selezionate esplorano solo una componente della cognizione sociale e non tutti gli studi includono campioni di controllo. **Conclusioni.** I risultati neurobiologici supportano l'idea che deficit di comprensione emotiva possano essere considerati un elemento clinico rilevante nel modello di malattia dell'MDD, soprattutto nella sua dimensione interpersonale, offrendo possibilità di ricerca e integrazione per nuovi approcci terapeutici.

**PAROLE CHIAVE:** disturbo depressivo maggiore, elaborazione delle emozioni facciali, fMRI, cognizione sociale, eutimia, prosodia.

**SUMMARY. Introduction.** Major depressive disorder (MDD) is associated with a significant impairment of social and interpersonal functioning. Several neuroimaging studies have evaluated social cognition, i.e. how people with MDD process, store and analyze information about other people and social situations. **Methods.** We conducted a focused review and selected manuscript published until August 2016 indexed on PubMed and PsycINFO, searching for the following keywords: "major depressive disorder", "major depression", "unipolar depression", "clinical depression", "fMRI", "emotion comprehension", "emotion perception", "affect comprehension", "affect perception", "facial expression", "prosody", "theory of mind", "mentalizing", "empathy". **Results.** During depressive episodes, patients with MDD show a difference pattern of neural response during emotion processing, compared to healthy controls. Many studies show that those alterations disappear once the acute episodes remit. However, other studies show that the alterations may persist during remission periods. **Limits.** The studies evaluate only one component of social cognition and not all studies include a control group. **Conclusions.** Neurobiological research supports a role of social cognition deficits in MDD, especially for what pertains interpersonal functioning, this suggesting the need for further research and the possibility for treatment implications.

**KEY WORDS:** major depressive disorder, facial emotions, fMRI, social cognition.

## INTRODUZIONE

Il funzionamento sociale e interpersonale è da sempre considerato uno dei domini clinici principali del disturbo depressivo maggiore (Major Depressive Disorder - MDD). La ricerca suggerisce che i pazienti affetti da MDD presentano

compromissioni del funzionamento socio-cognitivo, in particolare nell'elaborazione delle emozioni facciali<sup>1,2</sup> e nella teoria della mente (Theory of Mind - ToM)<sup>3,4</sup>. I risultati mostrano come l'MDD sia associato a pervasive alterazioni nella cognizione sociale, presenti soprattutto durante le fasi acute di malattia<sup>5</sup>, in particolare per quanto riguarda la compren-

sione emotiva. Più controversa è la questione riguardante presenza o gravità della compromissione delle abilità socio-cognitive durante le fasi interepisodiche del disturbo. Non è chiaro se tale compromissione sia da considerarsi esclusivamente come conseguenza delle fasi depressive né se esista una relazione con la gravità e la frequenza degli episodi. È possibile che una storia clinica più lunga e la conseguente compromissione a livello sociale e interpersonale possano condurre a un impoverimento generale delle funzioni meta-cognitive, ma è stato ipotizzato anche che sia proprio tale impoverimento a contribuire all'aumento del rischio di episodi depressivi più gravi<sup>5</sup>, proponendo quindi per questa dimensione clinica un ruolo di variabile interdipendente. In letteratura, la cognizione sociale è stata concettualizzata come un ampio costrutto comprendente molte abilità tra le quali comprensione emotiva, percezione sociale, ToM, stile di attribuzione<sup>6</sup> e, secondo alcuni autori, empatia<sup>7-12</sup>.

Come dimostrano i risultati di neuroimmagine, un complesso network di aree cerebrali implicate in processi cognitivo-affettivi<sup>13</sup> costituisce la base neurale della cognizione sociale in soggetti sani<sup>14-21</sup>.

### Basi neurali dell'elaborazione delle emozioni

Dagli studi che hanno confrontato soggetti sani e soggetti con specifiche lesioni neurologiche sappiamo che esiste un complesso network di aree cerebrali coinvolto nell'elaborazione delle emozioni facciali. Per quanto riguarda il riconoscimento delle emozioni e l'elaborazione di una risposta emotiva a uno stimolo, le aree cerebrali coinvolte sono amigdala, insula anteriore, corteccia orbito-frontale (OFC) e striato ventrale, mentre sono specificatamente reclutati nella percezione delle espressioni facciali anche giro fusiforme e solco temporale superiore<sup>22</sup>. La corteccia cingolata anteriore (ACC) e le regioni corticali prefrontali sono centrali nella regolazione delle emozioni<sup>23,24</sup>. La corteccia prefrontale è coinvolta nella costruzione di strategie di reappraisal che possono modulare l'attivazione durante molteplici processi di elaborazione delle emozioni. La corteccia cingolata subgenuale anteriore (sgACC) è una regione della corteccia prefrontale orbitomediale (omPFC) implicata nella regolazione dell'umore e nell'elaborazione dell'informazione negativa autoriferita<sup>25-27</sup>. In particolare, recenti modelli teorici ipotizzano sia processi di regolazione emotiva di tipo top-down da parte delle regioni corticali prefrontali e della ACC, sia processi di regolazione e valutazione delle emozioni di tipo bottom-up da parte delle regioni limbiche e sottocorticali coinvolte nella valutazione e generazione di emozioni<sup>22,28,29</sup>. Inoltre, le strategie di ristrutturazione o di trasformazione del significato emozionale di un evento dipendono dall'attivazione della corteccia prefrontale dorsolaterale (dlPFC), implicata nella memoria di lavoro e nel controllo cognitivo<sup>30-32</sup>, mentre la corteccia prefrontale mediale (mPFC) risulta coinvolta nei processi di automonitoraggio<sup>32,33</sup>, inclusa la valutazione degli stati interni rispetto a stimoli esterni<sup>34</sup>. Queste osservazioni sostengono quindi la tesi di un'attività di modulazione sulle regioni subcorticali e limbiche da parte della corteccia prefrontale laterale (lPFC), della mPFC, della OFC e della corteccia cingolata dorsale anteriore<sup>22,32</sup>. Infine, il ruolo dell'amigdala risulta centrale nell'elaborazione automatica degli stimoli emotivamente salienti, incluse le emozioni espresse dai volti<sup>35-37</sup>, men-

tre nella valutazione approfondita del significato dello stimolo emotivo vengono coinvolte anche regioni paralimbiche e corticali<sup>38,39</sup>. Infatti è noto come la dlPFC sia attivata da compiti di elaborazione esplicita di emozioni più che implicita<sup>17</sup>.

L'articolo si pone l'obiettivo di esplorare la presenza di deficit di comprensione emotiva alla base della compromissione sociale e del funzionamento interpersonale in pazienti con MDD.

### METODO

Gli studi selezionati per il lavoro sono stati individuati nella letteratura scientifica pubblicata fino ad agosto 2016 attraverso i siti PubMed e PsycINFO abbinando le parole: "major depressive disorder", "major depression", "unipolar depression", "clinical depression", "fMRI", "emotion comprehension", "emotion perception", "affect comprehension", "affect perception", "facial expression", "prosody", "theory of mind", "mentalizing", "empathy". Abbiamo selezionato, per il presente articolo, studi che hanno utilizzato la risonanza magnetica funzionale (fMRI) per analizzare l'elaborazione delle emozioni; per la prosodia invece i paradigmi sono comportamentali.

### RISULTATI

Dalla letteratura scientifica sono stati selezionati n. 67 studi nel rispetto dei criteri metodologici del presente lavoro.

### Regioni neurali coinvolte nell'elaborazione delle emozioni in pazienti con MDD

#### Fase depressiva

Studi di neuroimmagine suggeriscono che pazienti depressi in fase acuta di malattia mostrano attivazioni neurali nell'elaborazione di emozioni facciali, sia positive che negative, differenti rispetto ai controlli sani<sup>40-79</sup>. In una consistente review di studi fMRI, Delvecchio et al.<sup>63</sup> evidenziano come pazienti con MDD mostrino un'augmentata attivazione nella parte destra del giro paraippocampale, fino all'amigdala, oltre a una diminuita attivazione nel putamen di destra e nella parte sinistra del caudato, evidenziando l'importanza del ruolo giocato dalle regioni dell'area limbica nella patofisiologia del disturbo<sup>63</sup>. Infatti, il giro paraippocampale e l'amigdala sono posti vicini l'uno all'altra e frequentemente si attivano insieme durante l'elaborazione delle emozioni<sup>80,81</sup>. Infine, durante l'esecuzione di compiti di elaborazione delle emozioni facciali, sono state evidenziate alterazioni a carico della connettività funzionale fra amigdala e cingolato subgenuale che avrebbero implicazioni nella valutazione della salienza e nella regolazione delle emozioni<sup>46,82</sup>, così come un'augmentata attivazione della porzione subgenuale della ACC<sup>54,56,58</sup>.

Per quanto riguarda le emozioni negative di paura, tristezza e disgusto, i pazienti MDD in fase attiva di malattia, confrontati con i controlli sani durante l'elaborazione di emozioni facciali velate<sup>40-43</sup> ed esplicite<sup>44-48</sup> mostrano un'augmentata attivazione dell'amigdala, dell'ippocampo, dello striato ventrale, delle cortecce orbitofrontali, orbitoprefrontali mediali e della corteccia anteriore temporale, regioni

*La cognizione sociale nel disturbo depressivo maggiore: una rassegna sulle basi neurali*

centrali nel processo di rappresentazione delle emozioni. L'aumentata attivazione dell'amigdala durante l'elaborazione di volti esprimenti paura è stata riscontrata anche in soggetti depressi non trattati farmacologicamente<sup>49-51</sup> anche se la letteratura a tal proposito mostra risultati contraddittori. Arnone et al.<sup>52</sup> hanno evidenziato come, durante un compito di elaborazione indiretta di emozioni facciali, i soggetti MDD in fase attiva di malattia mostrino un significativo aumento nell'attivazione dell'amigdala durante l'elaborazione di volti tristi ma non di quelli esprimenti paura. L'anomala attivazione dell'amigdala riscontrata nei depressi in fase attiva di malattia sembra normalizzarsi a seguito del trattamento con SSRI<sup>50,52</sup>. Alcuni autori suggeriscono che l'iperreattività dell'amigdala di fronte a stimoli negativi possa essere associata a bias negativi durante le fasi automatiche di elaborazione emotiva<sup>41,53</sup>, incluso il riconoscimento di emozioni facciali, specialmente di tristezza<sup>41</sup>. Nello specifico, un'iperreattività dell'amigdala potrebbe svolgere un ruolo nell'esordio e nel mantenimento del disturbo fin nelle fasi automatiche dell'elaborazione delle emozioni<sup>41</sup>. L'elaborazione emotiva negativamente distorta potrebbe rappresentare un elemento determinante per un decorso più lungo e grave della depressione, con l'iperresponsività dell'amigdala che ne costituisce il substrato neurologico corrispondente<sup>41</sup>. Fales et al.<sup>54</sup> evidenziano come, durante un compito con un distrattore emozionale, pazienti con MDD mostrino un'aumentata attività dell'amigdala e falliscano nell'attivazione della dlPCF in risposta a volti spaventati; i controlli, invece, mostrano aumentata attivazione della dlPCF, ma nessuna differenza di attivazione nell'amigdala. Tali risultati sembrano in linea con le teorie sulla regolazione emotiva secondo le quali le regioni prefrontali, come la dlPFC, inibiscono l'attività delle regioni sottocorticali e corticali implicate nella valutazione delle emozioni e nei sistemi volti a generarle<sup>28,29</sup>. Altri studi riscontrano una ridotta attivazione del giro temporale superiore in risposta a volti tristi e neutri<sup>60</sup>, della vmPFC e del giro cingolato anteriore di fronte a volti moderatamente arrabbiati<sup>83</sup>. Inoltre, in risposta alla presentazione di stimoli facciali negativi, pazienti con MDD in fase attiva di malattia confrontati ai controlli sani, mostrano una ridotta attivazione della dlPFC<sup>61,62</sup> e della corteccia anteriore/mediale insulare (AMIC)<sup>55</sup>, la quale sembra giocare un ruolo di primo piano nell'elaborazione delle emozioni e nella patofisiologia del disturbo<sup>55</sup>.

Altri lavori scientifici si sono concentrati sull'analisi della connettività funzionale tra diverse aree cerebrali. Durante un compito di elaborazione di volti esprimenti tristezza e rabbia, Frodl et al.<sup>64</sup> rilevano, in pazienti depressi non trattati, una ridotta connettività fra cingolato dorsale anteriore-precuneo, quest'ultimo implicato nelle rappresentazioni mentali riferite a sé, e la OFC, fra amigdala e OFC, fra amigdala e ACC e fra ACC e PFC<sup>69</sup>. La diminuita connettività fra il cingolato dorsale anteriore e la OFC potrebbe contribuire a un disfunzionale controllo cognitivo nell'elaborazione delle emozioni, mediato dalle regioni orbitofrontali<sup>8</sup>. Durante l'elaborazione di volti che esprimono paura è presente una ridotta connettività fra sgACC e amigdala<sup>65</sup>, fra sgACC e precuneo, insula e giro frontale mediale<sup>66</sup>, così come fra PFC rostrale sinistra e amigdala, anche in pazienti non trattati<sup>67</sup>. Non è stata invece riscontrata alcuna differenza significativa nella connettività fra vmPFC sinistra e amigdala, o fra sgACC e amigdala durante l'elaborazione di volti felici<sup>65</sup>. Inoltre, cronicità e ricor-

renza della malattia risultano significativamente associate a una ridotta connettività funzionale fra amigdala e dlPFC durante la visione passiva di facce arrabbiate e tristi<sup>68</sup>. Al contrario, è stata evidenziata un'aumentata connettività funzionale tra OFC e dlPFC durante l'elaborazione di espressioni facciali negative, che potrebbe contribuire al bias di elaborazione delle emozioni negative tipico del disturbo<sup>64</sup>. Infine, un'aumentata connettività fra AMIC e giro fusiforme destro è stata trovata da Henje Blom et al.<sup>55</sup>, sempre in pazienti con MDD confrontati ai controlli sani, durante l'elaborazione di volti tristi, mentre è presente un'aumentata connettività funzionale fra sgACC e amigdala durante l'elaborazione implicita di volti spaventati<sup>66</sup> e fra PFC e OFC sinistra durante l'elaborazione di emozioni facciali di tristezza e rabbia<sup>69</sup>. Per quanto riguarda le emozioni positive, in risposta a volti felici, Henje Blom et al.<sup>55</sup>, sempre confrontando pazienti con MDD e controlli sani, rilevano una ridotta attivazione del giro linguale destro, del giro fusiforme bilaterale e del declivio destro del cervelletto, nonché una maggiore attivazione del talamo destro. Alcuni studi, inoltre, evidenziano una diminuita attivazione dell'amigdala in risposta a stimoli positivi<sup>41,49,59</sup> assente in condizione di bassa intensità emotiva<sup>49</sup>. Tale iporesponsività dell'amigdala a stimoli emotivi positivi potrebbe derivare da un diminuito coinvolgimento di risorse cognitive nell'elaborare tali stimoli<sup>41</sup>.

Riassumendo, i risultati degli studi esposti mostrano come nei pazienti depressi, a differenza del gruppo di controllo dei sani, sia presente una complessiva compromissione delle capacità d'identificazione ed elaborazione delle emozioni facciali (Tabella 1).

In linea con i risultati riassunti nella Tabella 1 appaiono anche quelli riportati da studi che hanno utilizzato paradigmi di stimolazione emotiva diversa dall'elaborazione emozionale facciale<sup>84-91</sup> (Tabella 2).

#### *Fase eutimica*

I soggetti con MDD in fase di remissione, rispetto ai controlli sani, mostrano un'aumentata attivazione della dlPFC in risposta a facce spaventate, mentre per quanto riguarda i livelli di attivazione dell'amigdala non si evidenziano differenze<sup>92</sup>. Gli autori interpretano l'aumentato livello di attivazione della regione dorsolaterale prefrontale come un meccanismo di controllo corticale volto a compensare le alterazioni a carico delle regioni limbiche, compresa l'amigdala<sup>92</sup>. Al contrario, Victor et al.<sup>42</sup> evidenziano un'aumentata risposta dell'amigdala durante l'elaborazione di volti che dissimulano tristezza e una diminuita attivazione nell'elaborare volti che dissimulano felicità. Nel confronto fra pazienti con MDD in fase attiva di malattia e quelli in remissione non emergono differenze significative nella risposta dell'amigdala in nessun tipo di compito<sup>42</sup>. Kerestes et al.<sup>93</sup> rilevano come pazienti con MDD in remissione, confrontati con soggetti sani, mostrino una ridotta attivazione nella OFC sinistra e nella dlPFC se posti di fronte a volti impauriti rispetto a volti neutri. È interessante notare come vi sia una correlazione positiva fra la durata dell'eutimia e l'aumento dell'attivazione della dlPFC destra. Questi risultati supportano l'ipotesi di un'alterazione nel funzionamento nella OFC sinistra e della dlPFC nel rispondere a stimoli emozionali negativi in fase eutimica che potrebbe costituire un marcatore di tratto della patologia o addirittura rappresentare una vera e propria "ci-

Turchi F et al.

Tabella 1. Studi fMRI elaborazione emozioni facciali: depressione.

Studio	Campione MDD	Compito	Emozioni	Risultati (confronto con sani)
Almeida et al. <sup>65</sup>	19 depressi 19 controlli	Implicit emotion processing	Paura Felicità	↓ FC sgACC/amigdala ↔ FC vmPFC sx/amigdala ↔ FC sgACC/amigdala
Arnone et al. <sup>52</sup>	38 depressi non trattati 24 eutimici non trattati 54 controlli	Face-emotion processing	Tristezza Paura	↑ amigdala
Baeken et al. <sup>58</sup>	12 depressi 12 controlli	Facial affect processing	Varie	↑ ACC subgenuale
Henje Blom et al. <sup>55</sup>	31 depressi 36 controlli	Face emotional processing	Tristezza Felicità	↓ AMIC ↑ FC AMIC/giro fusiforme dx ↑ talamo dx
Carballedo et al. <sup>69</sup>	15 depressi non trattati 15 controlli	Face-matching	Tristezza Rabbia	↓ FC amigdala/OFC-ACC; ACC/PFC ↑ FC PFC/OFC sx
Chen et al. <sup>82</sup>	19 depressi 19 controlli	Implicit facial affect processing	Tristezza	↓ FC amigdala/ACC
Dannlowski et al. <sup>53</sup>	35 depressi 23 controlli	Facial affect processing	Rabbia Tristezza Felicità	↑ amigdala
Dannlowski et al. <sup>68</sup>	34 depressi 31 controlli	Facial expression processing	Rabbia Tristezza	↓ FC amigdala/dIPFC
Delvecchio et al. <sup>63</sup>	Meta-analisi (37 studi)	Facial affect processing	Varie	↑ giro paraippocampale ↓ putamen dx, caudato sx
Fales et al. <sup>54</sup>	27 depressi 24 controlli	Attentional interference	Paura	↑ ACC subgenuale ↑ amigdala
Frodl et al. <sup>64</sup>	25 depressi non trattati 15 controlli	Face-matching	Tristezza Rabbia	↓ FC corteccia cing.dorsale anteriore-precuneo/OFC ↑ FC OFC/dIPFC
Fu et al. <sup>45</sup>	19 depressi non trattati 19 controlli	Facial affect processing	Tristezza	↑ amigdala, ippocampo, striato ventrale
Godlewska et al. <sup>50</sup>	42 depressi non trattati 18 controlli	Facial affect processing	Paura	↑ amigdala
Gotlib et al. <sup>56</sup>	18 depressi 18 controlli	Facial affect processing	Felicità Tristezza	↑ ACC subgenuale
Greening et al. <sup>49</sup>	18 depressi non trattati 18 controlli	Facial affect processing	Paura Felicità intensa Felicità Neutro	↑ amigdala ↓ amigdala
Hall et al. <sup>51</sup>	32 depressi non trattati 23 controlli	Facial affect processing	Paura Felicità	↑ amigdala
Henderson et al. <sup>60</sup>	19 depressi non trattati 18 controlli	Face-emotion processing	Tristezza, Neutri Paura, Felicità	↓ giro temporale superiore
Ho et al. <sup>66</sup>	19 depressi non trattati 19 controlli	Implicit fear facial affect recogni- tion	Paura	↓ FC sgACC/precuneo-insula- giro frontale mediale ↑ FC sgACC/amigdala
Kong et al. <sup>67</sup>	28 depressi non trattati 30 controlli	Emotional face processing	Paura Felicità, Neutre	↓ FC PFC rostrale sx/amigdala
Korgaonkar et al. <sup>62</sup>	30 depressi 30 controlli	Face-emotion processing	Rabbia, paura, digusto, tristezza	↓ dIPFC
Lee et al. <sup>61</sup>	21 depressi 15 controlli	Face-emotion processing	Tristezza, rabbia, neutri	↓ dIPFC
Lawrence et al. <sup>59</sup>	9 depressi 12 DB 11 controlli	Face-emotion processing	Felicità	↓ amigdala

(Segue)

*La cognizione sociale nel disturbo depressivo maggiore: una rassegna sulle basi neurali*

(Segue) Tabella 1.

Studio	Campione MDD	Compito	Emozioni	Risultati (confronto con sani)
Matthews et al. <sup>46</sup>	15 depressi non trattati 16 controlli	Emotional face-matching	Rabbia, paura, felicità	↑ FC amigdala/cingolato subgenuale - ↑ amigdala
Pan et al. <sup>83</sup>	14 depressi con TS 15 depressi 15 controlli	Face-emotion processing	Rabbia	↓ vmPFC, giro cingolato anteriore
Peluso et al. <sup>47</sup>	14 depressi non trattati 15 controlli	Emotion face recognition	Rabbia, paura	↑ amigdala sx
Sheline et al. <sup>40</sup>	11 depressi 11 controlli	Masked emotional faces	Paura	↑ amigdala sx
Surguladze et al. <sup>44</sup>	16 depressi 14 controlli	Facial affect processing	Tristezza felicità, neutre	↑ amigdala
Surguladze et al. <sup>48</sup>	9 depressi 9 controlli	Facial affect processing	Paura Disgusto	↑ corteccia orbitofrontale
Suslow et al. <sup>41</sup>	30 depressi 26 controlli	Implicit emotional face processing	Felicità, tristezza	↓ amigdala ↑ amigdala
Victor et al. <sup>42</sup>	22 depressi non trattati 16 eutimici non trattati 25 controlli	Implicit emotional face processing	Tristezza felicità, neutri	↑ amigdala
Victor et al. <sup>43</sup>	22 depressi non trattati 25 controlli	Implicit emotional face processing	Tristezza felicità, neutri	↑ amigdala, ippocampo, corteccia orbitoprefrontale mediale, corteccia anteriore temporale

↑ iperattivazione; ↓ ipoattivazione; ↔ nessuna differenza; FC: connettività funzionale; TS: tentato suicidio.

Tabella 2. Studi con altri paradigmi: depressione.

Studio	Campione MDD	Compito	Emozioni	Risultati (confronto con sani)
Cerullo et al. <sup>84</sup>	25 depressi 25 DB 25 controlli	Viewing of emotional images	Varie	↑ giro mediale occipitale-temporale, cuneo, giro frontale sx (vs DB) ↑ giro temporale superiore-cingolato, insula (vs sani)
Chechko et al. <sup>86</sup>	18 depressi 18 controlli	Emotional word-face stroop	Tristezza, paura, felicità	↑ amigdala ↓ IPFC, corteccie parietali-extra-striatali
Colich et al. <sup>90</sup>	18 depressi 15 controlli	Affective go/no go	Tristezza (inibita) felicità	↓ dlPFC e corteccia occipitale
Greening et al. <sup>85</sup>	19 depressi non trattati 19 controlli	Viewing of emotional scenes	Regolazione tristezza	↑ giro linguale sx-post-centrale dx, lobo parietale inferiore dx
Groenewold et al. <sup>88</sup>	Metanalisi (44 studi)	Visual emotional	Stimoli negativi Stimoli positivi	↑ amigdala, striato, paraippocampo, cervelletto, giro fusiforme, ACC ↓ come sopra
Perlman et al. <sup>87</sup>	14 depressi non trattati 14 controlli	Emotional regulation	Immagine contenuto emozionale negativo	↑ amigdala ↓ FC amigdala/insula ↓ FC amigdala/mPFC
Smith et al. <sup>91</sup>	10 depressi 10 controlli	Emotional processing	Scene piacevoli/spiacevoli/neutre	↓ FC rACC/nuclei tronco cerebrale
Wang et al. <sup>89</sup>	18 depressi non trattati 18 controlli	Emotional	Stimoli positivi	↓ insula destra, ACC

↑ iperattivazione; ↓ ipoattivazione; FC: connettività funzionale.

catrice” dovuta ai precedenti episodi depressivi<sup>93</sup>. Il recupero dell’equilibrio eutimico potrebbe inoltre essere associato a un maggiore funzionamento a scopo compensatorio da parte della dlPCF destra<sup>93</sup>. Jenkins et al.<sup>94</sup> evidenziano, in soggetti depressi in remissione confrontati ai controlli sani, un’iperattivazione nelle regioni che includono il giro mediale temporale bilaterale e il giro frontale superiore sinistro.

Rispetto alla connettività funzionale, Goulden et al.<sup>95</sup> hanno mostrato come soggetti depressi, non trattati e in remissione, presentino un’anomala modulazione della connettività frontotemporale in risposta a facce tristi e felici nonostante la normale attivazione in ogni singola regione neurale. In particolare, l’elaborazione dell’emozione di felicità, incongruente con lo stato dell’umore tipico della fase attiva di malattia, risulta associata a una maggiore modulazione del circuito frontotemporale, a differenza di quanto accade nell’elaborazione di emozioni “mood congruent” (volti tristi) associata, invece, a una minore modulazione di tale network. Nello specifico, nei soggetti sani, l’elaborazione di volti tristi è modulata in modo bidirezionale dalle connessioni tra amigdala e OFC, tra giro fusiforme e OFC, e l’elaborazione di volti felici in modo unidirezionale dalle connessioni fra giro fusiforme e OFC. Nei soggetti con MDD in remissione, invece, si osserva il processo opposto con l’elaborazione di volti felici modulata in modo bidirezionale dalle connessioni frontotemporali e quella di volti tristi in modo unidirezionale dal giro fusiforme alle connessioni orbitofrontali. Tali anomalie supporterebbero l’ipotesi di una disfunzione nelle connessioni corticolimbiche in individui vulnerabili alla depressione<sup>95</sup>. Dagli studi sopra riportati, in linea anche con quanto osservato da Cusi et al.<sup>8</sup>, emergerebbe come talune anomalie, funzionali e strutturali, caratteristiche della fase depressiva, tendano, in diversi casi e con modalità talvolta differenti, a persistere anche in fase eutimica. Appaiono in linea con i precedenti risultati anche quelli di studi che hanno utilizzato altri paradigmi di stimolazione emotiva (per es., immagini cariche emotivamente, scene sociali a contenuto emotivo, ecc.)<sup>96,97</sup> (Tabella 3).

### Studi di resting state

Alcuni studi che hanno confrontato, attraverso l’fMRI, pazienti con MDD e controlli sani in condizioni di resting state, evidenziano, in pazienti con MDD, un incremento dell’attivazione nel lobo mediale occipitale sinistro, nel lobo parietale inferiore destro, nel precuneo destro e nella convoluzione sinistra<sup>98</sup>, nonché nel giro mediale frontale dorsale destro anche nel confronto con fratelli sani<sup>99</sup>. È da rilevare che sia soggetti con MDD sia i fratelli sani mostrano un incremento dell’attività nel giro mediale frontale sinistro rispetto al gruppo di controllo. Il fatto che sia i soggetti con MDD sia i fratelli sani mostrino un incremento dell’attività nel giro mediale frontale sinistro rispetto al gruppo di controllo porta a ritenere tale disfunzione un possibile tratto endofenotipico di vulnerabilità alla patologia<sup>99</sup>. L’alterazione nella parte destra del giro mediale frontale dorsale, presente solo nei soggetti depressi, potrebbe invece giocare un ruolo critico nella patogenesi della sintomatologia depressiva<sup>99</sup> ed essere quindi considerato marcatore biologico di stato. Altri studi hanno evidenziato una ridotta attivazione nel giro paraippo-

campale sinistro, precentrale e postcentrale sinistro, nel cingolato sinistro<sup>98</sup> così come nel giro linguale bilaterale<sup>99</sup>. Tadayonnejad et al.<sup>100</sup> hanno riscontrato, in pazienti con MDD non trattati confrontati a un gruppo di controllo sano, anomalie nell’attivazione di alcune regioni coinvolte nel circuito che sottende l’affettività, come la via corticostriata motoria e senso-motoria, ravvisando inoltre una forte relazione positiva fra intensità sintomatologica e attivazione della ACC.

Anche per quanto riguarda la connettività funzionale, il confronto fra pazienti con MDD e controlli ha evidenziato specifiche alterazioni<sup>101-110</sup>.

Complessivamente, gli studi che hanno utilizzato paradigmi diversi da quello dell’elaborazione delle emozioni facciali, oppure che hanno analizzato le basi neurali del MDD in situazioni di resting state, evidenziano anomalie nelle regioni fronto-limbiche le quali tendono a persistere anche dopo la remissione sintomatologica coerentemente con i risultati degli studi che si sono concentrati esclusivamente sull’elaborazione delle emozioni facciali.

### Fattori in grado di influenzare il substrato neurale dell’elaborazione emotiva

Alcuni studi riportano come il livello di gravità della malattia sia negativamente associato con l’attivazione del giro fusiforme<sup>44,111</sup>, della ACC<sup>112</sup> e generalmente associato all’attività dell’amigdala<sup>41,47</sup> così come a un’alterata risposta nelle regioni prefrontali, cingolate, striatali e limbiche durante l’elaborazione di volti a contenuto emozionale negativo<sup>60</sup>. Studi di neuroimmagine sulla reattività dell’amigdala durante l’elaborazione di stimoli emotivi hanno prodotto risultati contrastanti<sup>41,53</sup>. Alcuni studi evidenziano come la connettività fra amigdala e dlPFC risulti significativamente associata alla gravità di malattia poiché pazienti MDD con ridotta connessione fra queste regioni sono caratterizzati da un più grave e pervasivo corso di malattia<sup>68</sup>. In linea anche Davey et al.<sup>102</sup> evidenziano come la forza della connettività fra ACC e corteccia dorsomediale frontale correli positivamente con la gravità della malattia. Inoltre, anche studi su pazienti affetti da depressione cronica, confrontati con controlli sani<sup>113,114</sup> o con soggetti al primo episodio di malattia<sup>5</sup>, non sembrano supportare l’ipotesi di un’associazione tra durata della storia clinica e maggiore deficit di mentalizzazione<sup>5,113,114</sup>. Il mancato riscontro di un’associazione fra gravità del disturbo e risposte neurali durante l’elaborazione delle emozioni facciali potrebbe essere un artefatto derivante dall’utilizzo di campioni poco numerosi e dal diverso grado di gravità dell’espressione psicopatologica<sup>40,53,115-117</sup>.

L’eventuale assunzione di farmaci può alterare i circuiti neurali sottostanti l’elaborazione delle emozioni tendendo a normalizzare i pattern neurali che ne stanno alla base<sup>42,50,52,118-121</sup>. In particolare, i risultati degli studi sulla connettività funzionale<sup>1</sup> sembrano suggerire che il trattamento antidepressivo potrebbe attenuare l’iperattivazione in risposta a stimoli negativi e aumentare la salienza di quelli positivi, in accordo con l’evidenza per cui il trattamento antidepressivo può incidere nel correggere le distorsioni cognitive dei pazienti MDD durante l’elaborazione di stimoli emozionali<sup>123</sup>.

Il trattamento psicologico, così come quello farmacologico, può alterare i pattern di risposta neurale conseguenti al-

*La cognizione sociale nel disturbo depressivo maggiore: una rassegna sulle basi neurali*

Tabella 3. Fase eutimica.

Studio	Campione MDD	Compito	Emozioni elaborate/stimoli	Risultati MDD (confronto con sani)
Goulden et al. <sup>95</sup>	22 depressi non trattati eutimici 21 controlli	Face emotion processing	Felicità Tristezza	> modulazione circuito frontotemporale < modulazione circuito frontotemporale
Kerestes et al. <sup>93</sup>	19 depressi non trattati eutimici 20 controlli	Implicit facial emotion processing	Paura	↓ OFC ↑ dIPFC
Norbury et al. <sup>92</sup>	16 depressi non trattati eutimici 21 controlli	Facial expression matching	Paura	↑ dIPFC ↔ amigdala
Victor et al. <sup>42</sup>	22 depressi non trattati 16 depressi non trattati eutimici 25 controlli	Backward facial masking	Tristezza Felicità Neutre	↑ amigdala ↓ amigdala
Green et al. <sup>96</sup>	25 depressi eutimici 21 controlli	Conceptual social knowledge differentiation	Senso di colpa	↓ FC ATL/dIPFC/setto
Jenkins et al. <sup>94</sup>	47 depressi eutimici 37 controlli	Facial emotion perception	Rabbia, felicità, tristezza, paura, neutra	↑ giro mediale temporale bilaterale, giro superiore frontale sx
Kanske et al. <sup>97</sup>	23 depressi eutimici 25 controlli	Emotional images	Stimolo negativo	Deficit regolazione top-down amigdala

↑ iperattivazione; ↓ ipoattivazione; ↔ nessuna differenza; FC: connettività funzionale

l'elaborazione di stimoli emotivi in pazienti MDD. In particolare, Fu et al.<sup>124</sup> riportano come un trattamento di psicoterapia cognitivo-comportamentale (CBT) normalizzi l'iperattivazione dell'amigdala e dell'ippocampo tipiche in pazienti MDD durante l'elaborazione di volti felici. È stato inoltre evidenziato come un'elevata attivazione della ACC dorsale, coinvolta nel controllo cognitivo, sia associata alla risposta al trattamento CBT<sup>124,125</sup>.

La presenza di disturbi in comorbidità, inclusi quelli dello spettro ansioso<sup>126,127</sup> potrebbe giocare un ruolo sull'attivazione neurale evidenziata durante l'elaborazione delle emozioni in pazienti MDD. Per tale motivo alcuni studi hanno escluso pazienti con diagnosi psichiatriche in comorbidità, compresi i disturbi d'ansia<sup>46,52,54,64,66,67,69,82,87,97,108,111,122,124,128</sup>, tuttavia altri studi, indagando la comorbidità fra disturbi d'ansia e depressione, non evidenziano differenze significative<sup>41</sup>.

**Basi neurali del riconoscimento emotivo nella prosodia in pazienti MDD**

Si ritiene che alla base della prosodia vi sia un circuito neurale situato prevalentemente nella regione temporale superiore destra<sup>129-132</sup> mentre le regioni posteriori del solco temporale destro superiore sembrano coinvolte nel processo di rappresentazione di significato di quanto udito<sup>133,134</sup>. La valutazione del contenuto emotivo della prosodia sembra invece mediata dalla corteccia frontale inferiore bilaterale<sup>131,132,135</sup>.

Soggetti con MDD mostrano difficoltà nel riconoscimento delle emozioni prosodiche<sup>135,136</sup> similmente a quanto avviene nell'elaborazione delle emozioni facciali; è stata ri-

scontrata una distorsione nell'interpretare emozioni neutre (per es., di sorpresa) come se fossero negative<sup>137,138</sup>, nonché difficoltà nell'identificare il tono di emozioni a valenza sia positiva che negativa<sup>139-142</sup>.

**DISCUSSIONE**

La compromissione del funzionamento sociale e interpersonale, uno dei principali domini clinici del MDD, sembrerebbe almeno in parte riconducibile a un'alterazione della cognizione sociale, come dimostrato dalle anomalie nell'attivazione neurale osservate nei pazienti MDD durante l'esecuzione di compiti di comprensione emotiva. Complessivamente gli studi di neuroimmagine mostrano una serie di alterazioni nell'attivazione e nella connettività di regioni sia sottocorticali che corticali. Mentre le interazioni anomale tra regioni sottocorticali, limbiche e prefrontali ventrali si assocerebbero ad alterazioni a carico dei processi d'identificazione e percezione delle emozioni osservate, quelle tra la corteccia cingolata dorsale anteriore (dACC) e le regioni prefrontali dorsolaterali si assocerebbero ad alterazioni nella regolazione delle emozioni e di altre funzioni cognitive di livello superiore, suscettibili di significativi cambiamenti a seconda della valenza emozionale (positiva/negativa) dello stimolo affettivo<sup>8</sup>. Tali risultati tendono a evidenziare la presenza di una ridotta capacità di regolazione da parte delle strutture corticali su quelle limbiche (top-down) implicate nei processi di riconoscimento e rielaborazione emotiva durante compiti di riconoscimento delle emozioni facciali, sia positive che negative, così come in altri paradigmi di stimo-

lazione emotiva. Anche a livello di connettività funzionale i risultati supportano l'ipotesi di una disfunzione nelle connessioni cortico- limbiche in individui vulnerabili alla depressione<sup>8,95</sup>.

I risultati sono sostanzialmente confermati anche da diversi studi su campioni di adolescenti e bambini con MDD<sup>51,55,60,66,87,90,101,105</sup> oltre che da molti altri studi non selezionati nel presente lavoro per la scelta dei criteri utilizzati. Per esempio, alcuni lavori evidenziano, in soggetti con MDD in fase depressiva, bias cognitivi negativi durante compiti di elaborazione delle emozioni<sup>76,78,137,143-152</sup>.

Dall'analisi della letteratura emerge inoltre, in pazienti MDD, una disregolazione di tipo bottom-up, che si esprime soprattutto attraverso un'iperattivazione dell'amigdala nel riconoscimento della tristezza, effetto definito mood congruent o, in soggetti con disturbo depressivo di grado moderato e grave, nell'erronea valutazione di espressioni neutre come tristi<sup>153-155</sup>. Tale tendenza risulta inoltre associata a un bias attenzionale, cioè un'amplificata attenzione selettiva rispetto alle emozioni di tristezza<sup>72,148,156-158</sup> e rabbia<sup>159</sup>. Anche altre emozioni sembrano disregolate, per esempio il senso di colpa tende a persistere anche dopo la remissione sintomatologica, così come l'autosvalutazione<sup>160,161</sup>. Tuttavia, un piccolo numero di studi ha trovato anche un'ipoattività nell'amigdala in risposta a stimoli facciali positivi<sup>88,162</sup>.

Un'altra conferma all'effetto mood congruent arriva da alcuni studi sulla prosodia<sup>140,141</sup> i quali evidenziano come pazienti MDD, confrontati ai controlli sani, sottovalutino l'intensità della valenza emotiva di stimoli positivi pronunciati con tono di felicità e mostrino un'attenuata elaborazione delle informazioni a carattere positivo, sia per quanto riguarda il canale verbale che non verbale<sup>141</sup>. Tali risultati potrebbero indicare che i pazienti MDD siano caratterizzati da una difficoltà nell'elaborare stimoli positivi piuttosto che negativi<sup>141</sup>. Tutto ciò è in linea con la già evidenziata minore capacità di elaborare emozioni facciali positive, tanto più consistente quanto meno le espressioni facciali sono marcate, unitamente a un bias mood congruent di elaborazione delle emozioni negative. Tale mood congruity effect può essere considerato a tutti gli effetti come un meccanismo di amplificazione e mantenimento di un episodio di malattia nel MDD<sup>158</sup>. Per esempio, un soggetto in fase depressiva tenderà ad avere una maggior capacità di identificare e presenterà una maggiore risonanza emotiva verso la tristezza espressa nei volti delle persone, cosa che contribuirà quindi ad aumentare d'intensità e di durata il proprio vissuto di tristezza. Tale iper-responsività, peraltro, non potrà essere opportunamente modulata in seguito a controlli cognitivi discendenti, come dimostrato dalla ridotta attivazione corticale e di connettività fronto- limbica.

L'alterata connettività dell'amigdala<sup>162</sup> con le regioni ventro-mediali rappresenta il substrato neurobiologico del complesso processo psicopatologico che in letteratura prende il nome di bias negativo<sup>32,54,163</sup>. L'associazione tra ricerca automatica di stimoli di tristezza e maggiore risonanza emotiva verso questa emozione, e in particolar modo verso le espressioni facciali, potrebbe giocare un ruolo nello scatenare gli episodi, ma anche nella loro amplificazione e durata, tanto che qualche autore l'ha proposta quale possibile "marcatore di tratto" per la vulnerabilità al MDD, in accordo con il modello cognitivo della depressione<sup>164</sup>.

In letteratura risulta come, generalmente, le anomalie

funzionali e strutturali precedentemente descritte tendano a normalizzarsi nei pazienti MDD in fase eutimica<sup>8,160,161</sup>; tuttavia, recenti studi evidenziano come anche tale fase possa essere caratterizzata da residuali anomalie a carico delle regioni neurali tipicamente coinvolte nell'elaborazione delle emozioni<sup>42,92,93,95,97,128,165</sup>. In particolare, Kerestes et al.<sup>93</sup> hanno ipotizzato una relazione positiva fra la durata dell'eutimia e l'aumento dell'attivazione nella dlPFC destra, supportando l'ipotesi di un'alterazione nel funzionamento della OFC sinistra e della dlPFC nel rispondere a stimoli emozionali negativi in fase eutimica; il recupero potrebbe inoltre essere associato a un maggiore funzionamento a scopo compensatorio da parte della dlPCF destra. Infatti, pazienti con MDD in remissione sembrerebbero capaci di utilizzare la dlPFC e il cingolato dorsale anteriore per controllare l'attivazione dell'amigdala e delle regioni a essa collegate, in particolar modo in risposta a stimoli emozionali negativi<sup>93</sup>. Tali risultati hanno un'implicazione clinica, oltre che per l'identificazione di marcatori di tratto del disturbo, anche riguardo l'identificazione dei meccanismi che contribuiscono alla remissione<sup>93</sup> poiché la dlPFC e la OFC sono implicate nella regolazione delle emozioni e nei processi cognitivi di ordine superiore, quali il controllo cognitivo e le funzioni esecutive.

Le alterazioni funzionali evidenti in corso di episodio di malattia e in fase eutimica vengono normalizzate grazie al trattamento antidepressivo<sup>42,45,50,52</sup> e psicoterapeutico con CBT<sup>125</sup>. Complessivamente i dati sembrano suggerire che alcune alterazioni tendano talvolta a permanere, in particolare a carico della reattività delle strutture sottocorticali (cognitive vulnerability)<sup>163</sup> ma che tuttavia possano, in molti casi, essere modulate da meccanismi di ipercompenso discendenti corticali, tanto più efficienti quanto più ci si allontana dall'episodio di malattia. Tali alterazioni non sembrerebbero quindi interpretabili quali meri effetti degli episodi di malattia sul funzionamento mentale. I meccanismi di compenso sopra riportati non sembrano ugualmente efficaci in tutti i pazienti, per esempio ci potremmo aspettare che pazienti con episodi depressivi ricorrenti non raggiungano stabilmente buoni livelli di efficacia<sup>8</sup>. L'ipotesi secondo cui esisterebbero alterazioni neurofunzionali che caratterizzano una vulnerabilità di fondo, piuttosto che essere l'effetto degli episodi di malattia, sembra confermata da Liu et al.<sup>99</sup> i quali hanno evidenziato come, anche in situazione di resting state, non solo soggetti con MDD, ma anche i loro fratelli sani, mostrino un'incrementata attivazione del giro mediale frontale sinistro non riscontrabile nel gruppo di controllo, concludendo come tale disfunzione possa rappresentare un tratto endofenotipico di vulnerabilità alla patologia.

In conclusione, dai risultati degli studi presi in esame emergono alterazioni neurobiologiche, funzionali e strutturali, che si esprimono a livello fenomenologico in termini di compromissione nella comprensione delle emozioni e sotto forma di tendenza a interpretare eventi a valenza neutra o positiva in chiave negativa. Tali disfunzioni dei processi mentali, fondamentali nella capacità metacognitiva<sup>166,167</sup> e nella gestione delle dinamiche interpersonali, sono verosimilmente alla base dei deficit della cognizione sociale normalmente riscontrabili in pazienti MDD. È altresì probabile che tale inclinazione a interpretare negativamente emozioni ed eventi esterni, a partire dalla prima infanzia, rappresenti a sua volta un elemento di vulnerabilità capace di influire negativamente sul decorso di malattia, favorendo l'insorgenza di nuo-



## *La cognizione sociale nel disturbo depressivo maggiore: una rassegna sulle basi neurali*

vi episodi in età adulta, come ipotizzato da Beck<sup>163</sup> a proposito del concetto di cognitive vulnerability.

Sarebbe auspicabile che venisse ulteriormente approfondito lo studio della relazione fra le alterazioni neurobiologiche e comportamentali inerenti la cognizione sociale e la funzione metacognitiva nel MDD, anche in considerazione del fatto che sia i trattamenti psicofarmacologici sia la CBT sembrano esercitare effetti di normalizzazione sui circuiti neurali coinvolti nell'elaborazione delle emozioni<sup>42,45,50,52,125,168</sup>. Nello specifico, mentre un trattamento con terapia farmacologica appare attenuare i livelli di attivazione nelle regioni prefrontali e sottocorticali coinvolte nell'elaborazione delle emozioni, la CBT sembra aumentare i livelli di attivazione neurale nelle regioni associate alla regolazione emotiva e all'elaborazione cognitiva di livello superiore<sup>8</sup>. Poiché il nostro lavoro si è focalizzato principalmente sull'elaborazione delle emozioni, in futuro sarebbe auspicabile approfondire il ruolo di altre variabili della cognizione sociale, tra cui la ToM<sup>169</sup>, l'empatia<sup>170,171</sup> e la funzione dei neuroni specchio<sup>172,173</sup>.

### LIMITI DELLO STUDIO

Occorre essere cauti nell'interpretazione dei risultati presentati poiché, sebbene mostrino una certa coerenza e una buona relazione con le osservazioni cliniche, diverse variabili potrebbero spiegare le differenze di attivazione neurale riscontrate. I risultati sono inoltre sostanzialmente riferibili alla sola comprensione emotiva e quindi parzialmente generalizzabili a compiti molto più complessi come metacognizione e capacità di mentalizzazione. Non è inoltre chiaro il rapporto tra durata o numero di episodi di malattia nel MDD ed effetti sull'attivazione delle reti neurali<sup>8,93,111</sup> nonché dell'intensità sintomatologica<sup>110</sup> sulla capacità di mentalizzazione. Alcuni studi su depressi cronici non sembrano supportare l'ipotesi di un'associazione tra durata della storia clinica e deficit di mentalizzazione<sup>113,114</sup>; inoltre i meccanismi attraverso i quali la terapia farmacologica e la psicoterapia influenzano i diversi circuiti neurali restano ancora in parte da chiarire.

Un altro limite riguarda l'impatto della comorbidità sull'attivazione neurale, in particolar modo dell'amigdala, durante l'elaborazione delle emozioni: molti studi non hanno ritenuto di isolare tale variabile e quelli che l'hanno indagata non hanno riscontrato sostanziali differenze<sup>41</sup>. Inoltre, gli studi esaminati non avevano una dimensione del campione equiparabile: alcuni includevano un numero più consistente di soggetti<sup>52,94</sup> mentre altri campioni molto più ridotti<sup>40,91</sup>.

Infine, la complessità dei compiti presentati potrebbe influire sulla performance soprattutto in situazioni caratterizzate da un maggiore carico di malattia e/o elevati livelli di gravità sintomatologica<sup>8</sup>. La complessità ed eterogeneità dei compiti potrebbe spiegare parte delle differenze riscontrate per cui potrebbe essere utile aumentare la gamma di emozioni esaminate per meglio comprenderne i processi di elaborazione anche se, con l'aumento di tale complessità, c'è il rischio di coinvolgimento di altre regioni neurali, in particolare quelle collegate alla ToM, che ne renderebbe complessa, e da approfondire, la differenziazione<sup>174</sup>.

### CONCLUSIONI

È auspicabile che future linee di ricerca diagnostica e terapeutica tengano in considerazione le alterazioni metacognitive e il loro substrato neurobiologico come elementi importanti alla base della cognizione sociale di pazienti MDD.

Complessivamente i dati emersi dall'analisi della letteratura sembrano supportare l'ipotesi di un ruolo psicopatologico svolto dal deficit di comprensione emotiva nel complesso modello di malattia per il MDD, offrendo la possibilità di approfondire la ricerca, anche pensando a possibili integrazioni dal punto di vista psicoterapeutico potenzialmente utili nel migliorare il funzionamento sociale dei pazienti MDD. Tale deficit rappresenta uno degli elementi chiave sottesi alla ben più complessa alterazione della comprensione sociale tipica del disturbo.

Promettenti evidenze iniziali circa le potenzialità della terapia farmacologica e della psicoterapia nel rendere in parte reversibili, a livello di funzionamento neuronale, questi aspetti disfunzionali, siano essi di stato o di tratto, rappresentano una stimolante prospettiva per la ricerca futura.

*Conflicto di interesse:* gli autori dichiarano l'assenza di conflitto di interesse.

### BIBLIOGRAFIA

1. Leppänen JM. Emotional information processing in mood disorders: a review of behavioral and neuroimaging findings. *Curr Opin Psychiatry* 2006; 19: 34.
2. Stuhmann A, Suslow T, Dannlowski U. Facial emotion processing in major depression: a systematic review of neuroimaging findings. *Biol Mood Anxiety Disord* 2011; 1: 10.
3. Inoue Y, Tonooka Y, Yamada K, Kanba S. Deficiency of theory of mind in patients with remitted mood disorder. *J Affect Disord* 2004; 82: 403-9.
4. Zobel I, Werden D, Linster H, et al. Theory of mind deficits in chronically depressed patients. *Depress Anxiety* 2010; 27: 821-8.
5. Ladegaard N, Lysaker PH, Larsen ER, et al. A comparison of capacities for social cognition and metacognition in first episode and prolonged depression. *Psychiatry Res* 2014; 20: 883-9.
6. Couture SM, Penn DL, Roberts DL. The functional significance of social cognition in schizophrenia: a review. *Schizophr Bull* 2006; 32 (suppl 1): S44-63.
7. Blundo C. Neuroscienze cliniche del comportamento. Basi neurobiologiche e neuropsicologiche. Psicopatologia funzionale e neuropsichiatria. Milano: Elsevier, 2011.
8. Cusi AM, Nazarov A, Holshausen K, et al. Systematic review of the neural basis of social cognition in patients with mood disorders. *J Psychiatry Neurosci* 2012; 37: 154-69.
9. Batson CD. Two forms of perspective taking: imagining how another feels and imagining how you would feel. In: Markman KD, Klein WMP, Suhr JA (eds). *Handbook of imagination and mental stimulation*. New York (NY): Psychology Press, 2009.
10. Davis MH. Measuring individual differences in empathy: evidence for a multidimensional approach. *J Pers Soc Psychol* 1983; 44: 113-26.
11. Leiberg S, Anders S. The multiple facets of empathy: a survey of theory and evidence. *Prog Brain Res* 2006; 156: 419-40.
12. Singer T. The neuronal basis and ontogeny of empathy and mind reading: review of literature and implications for future research. *Neurosci Biobehav Rev* 2006; 30: 855-63.
13. Adolphs R. The social brain: neural basis of social knowledge. *Annu Rev Psychol* 2009; 60: 693-716.

14. Ongür D, Price JL. The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex of rats, monkeys and humans. *Cereb Cortex* 2000; 10: 206-19.
15. Rankin KP, Kramer JH, Miller BL. Patterns of cognitive and emotional empathy in frontotemporal lobar degeneration. *Cogn Behav Neurol* 2005; 18: 28-36.
16. Stone VE, Baron-Cohen S, Knight RT. Frontal lobe contributions to theory of mind. *J Cogn Neurosci* 1998; 10: 640-56.
17. Hariri AR, Drabant EM, Munoz KE, et al. A susceptibility gene for affective disorders and the response of the human amygdala. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 146-52.
18. Adolphs R. The neurobiology of social cognition. *Curr Opin Neurobiol* 2001; 11: 231-9.
19. Altshuler LL, Ventura J, van Gorp WG, et al. Neurocognitive function in clinically stable men with bipolar I disorder or schizophrenia and normal control subjects. *Biol Psychiatry* 2004; 56: 560-9.
20. Decety J, Lamm C. The role of the right temporoparietal junction in social interaction: how low-level computational processes contribute to meta-cognition. *Neuroscientist* 2007; 13: 580-93.
21. Olson IR, Plotzker A, Ezzyat Y. The enigmatic temporal pole: a review of findings on social and emotional processing. *Brain* 2007; 130 (Pt 7): 1718-31.
22. Phillips ML, Drevets WC, Rauch SL, et al. Neurobiology of emotion perception I: the neural basis of normal emotion perception. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 504-14.
23. Ochsner KN, Gross JJ. The cognitive control of emotion. *Trends Cogn Sci* 2005; 9: 242-9.
24. Phillips ML, Ladouceur CD, Drevets WC. A neural model of voluntary and automatic emotion regulation: implications for understanding the pathophysiology and neurodevelopment of bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 2008; 13: 829.
25. Ongür D, Ferry AT, Price JL. Architectonic subdivision of the human orbital and medial prefrontal cortex. *J Comp Neurol* 2003; 460: 425-49.
26. Phillips ML, Ladouceur CD, Drevets WC. A neural model of voluntary and automatic emotion regulation: implications for understanding the pathophysiology and neurodevelopment of bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 2008; 13: 833-57.
27. Price JL, Drevets WC. Neurocircuitry of mood disorders. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35: 192-216.
28. Ochsner KN, Gross JJ. Thinking makes it so: a social cognitive neuroscience approach to emotion regulation. In: Baumeister RF, Vohs KD (eds). *Handbook of self-regulation: research, theory, and applications*. New York: Guilford Press, 2004.
29. Phan KL, Fitzgerald DA, Nathan PJ, et al. Neural substrates for voluntary suppression of negative affect: a functional magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 210-9.
30. Knight RT, Staines WR, Swick D, et al. Prefrontal cortex regulates inhibition and excitation in distributed neural networks. *Acta Psychol (Amst)* 1999; 101: 159-78.
31. Miller EK, Cohen JD. An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu Rev Neurosci* 2001; 24: 167-202.
32. Ochsner KN, Ray RD, Cooper JC, et al. For better or for worse: neural systems supporting the cognitive down- and up-regulation of negative emotion. *Neuroimage* 2004; 23: 483-99.
33. Gusnard DA, Raichle ME. Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain. *Nat Rev Neurosci* 2001; 2: 685-94.
34. Ochsner KN, Bunge SA, Gross JJ, et al. Rethinking feelings: an fMRI study of the cognitive regulation of emotion. *J Cogn Neurosci* 2002; 14: 1215-29.
35. Anderson AK, Phelps EA. Lesions of the human amygdala impair enhanced perception of emotionally salient events. *Nature* 2001; 411: 305-9.
36. Morris JS, Ohman A, Dolan RJ. Conscious and unconscious emotional learning in the human amygdala. *Nature* 1998; 393: 467-70.
37. Whalen PJ, Rauch SL, Etcoff NL, et al. Masked presentations of emotional facial expressions modulate amygdala activity without explicit knowledge. *J Neurosci* 1998; 18: 411-8.
38. LeDoux JE. *The emotional brain*. New York: Simon & Shuster, 1996.
39. LeDoux JE. Emotion circuits in the brain. *Annu Rev Neurosci* 2000; 23:155-84.
40. Sheline YI, Barch DM, Donnelly JM, et al. Increased amygdala response to masked emotional faces in depressed subjects resolves with antidepressant treatment: an fMRI study. *Biol Psychiatry* 2001; 50: 651-8.
41. Suslow T, Konrad C, Kugel H, et al. Automatic mood-congruent amygdala responses to masked facial expressions in major depression. *Biol Psychiatry* 2010; 67: 155-60.
42. Victor TA, Furey ML, Fromm SJ, et al. Relationship between amygdala responses to masked faces and mood state and treatment in major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67: 1128-38.
43. Victor TA, Furey ML, Fromm SJ, et al. The extended functional neuroanatomy of emotional processing biases for masked faces in major depressive disorder. *PlosOne* 2012; 7(10): e46439. doi: 10.1371/journal.pone.0046439.
44. Surguladze S, Brammer MJ, Keedwell P, et al. A differential pattern of neural response toward sad versus happy facial expressions in major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 201-9.
45. Fu CH, Williams SC, Cleare AJ, et al. Attenuation of the neural response to sad faces in major depression by antidepressant treatment: a prospective, event-related functional magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61: 877-89.
46. Matthews SC, Strigo IA, Simmons AN, et al. Decreased functional coupling of the amygdala and supragenual cingulate is related to increased depression in unmedicated individuals with current major depressive disorder. *J Affect Disord* 2008; 111: 13-20.
47. Peluso MA, Glahn DC, Matsuo K, et al. Amygdala hyperactivation in untreated depressed individuals. *Psychiatry Res* 2009; 173: 158-61.
48. Surguladze SA, El-Hage W, Dalgleish T, et al. Depression is associated with increased sensitivity to signals of disgust: a functional magnetic resonance imaging study. *J Psychiatr Res* 2010; 44: 894-902.
49. Greening SG, Osuch EA, Williamson PC, Mitchell DGV. Emotion-related brain activity to conflicting socio-emotional cues in unmedicated depression. *J Affect Disord* 2013; 150: 1136-41.
50. Godlewska BR, Norbury R, Selveraj S, et al. Short-term SSRI treatment normalises amygdala hyperactivity in depressed patients. *Psychol Med* 2012; 42: 2609-17.
51. Hall LM, Klimes-Dougan B, Junt RH, et al. An fMRI study of emotional face processing in adolescent major depression. *J Affect Disord* 2014; 168: 44-50.
52. Arnone D, McKie S, Elliott R, et al. Increased amygdala responses to sad but not fearful faces in major depression: relation to mood state and pharmacological treatment. *Am J Psychiatry* 2012; 169: 841-50.
53. Dannlowski U, Ohrmann P, Bauer J, et al. Amygdala reactivity to masked negative faces is associated with automatic judgmental bias in major depression: a 3 T fMRI study. *J Psychiatry Neurosci* 2007; 32: 423-9.
54. Fales CL, Barch DM, Rundle MM, et al. Altered emotional interference processing in affective and cognitive-control brain circuitry in major depression. *Biol Psychiatry* 2008; 63: 377-84.
55. Henje Blom E, Connolly CG, Ho TC, et al. Altered insular activation and increased insular functional connectivity during sad and happy face processing in adolescent major depressive disorder. *J Affect Disord* 2015; 178: 215-23.
56. Gotlib IH, Sivers H, Gabrieli JD, et al. Subgenual anterior cin-

*La cognizione sociale nel disturbo depressivo maggiore: una rassegna sulle basi neurali*

- gulate activation to valenced emotional stimuli in major depression. *Neuroreport* 2005; 16: 1731-4.
57. Keedwell PA, Andrew C, Williams SC, et al. A double dissociation of ventromedial prefrontal cortical responses to sad and happy stimuli in depressed and healthy individuals. *Biol Psychiatry* 2005; 58: 495-503.
  58. Baeken C, Van Schuerbeek P, De Raedt R, et al. Reduced left subgenual anterior cingulate cortical activity during withdrawal-related emotions in melancholic depressed female patients. *J Affect Disord* 2010; 127: 326-31.
  59. Lawrence NS, Williams AM, Surguladze S, et al. Subcortical and ventral prefrontal cortical neural responses to facial expressions distinguish patients with bipolar disorder and major depression. *Biol Psychiatry* 2004; 55: 578-87.
  60. Henderson SE, Vallejo AI, Ely BA, et al. The neural correlates of emotional face-processing in adolescent depression: a dimensional approach focusing on anhedonia and illness severity. *Psychiatry Res* 2014; 224: 234-41.
  61. Lee BT, Seok JH, Lee BC, et al. Neural correlates of affective processing in response to sad and angry facial stimuli in patients with major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 32: 778-85.
  62. Korgaonkar MS, Grieve SM, Etkin A, et al. Using standardized fMRI protocols to identify patterns of prefrontal circuit dysregulation that are common and specific to cognitive and emotional tasks in major depressive disorder: first wave results from the iSPOT-D study. *Neuropsychopharmacology* 2013; 38: 863-71.
  63. Delvecchio G, Fossati P, Boyer P, et al. Common and distinct neural correlates of emotional processing in bipolar disorder and major depressive disorder: a voxel-based meta-analysis of functional magnetic resonance imaging studies. *Eur Neuropsychopharmacol* 2012; 22: 100-13.
  64. Frodl T, Bokde AL, Scheuerecker J, et al. Functional connectivity bias of the orbitofrontal cortex in drug-free patients with major depression. *Biol Psychiatry* 2010; 67: 161-7.
  65. Almeida JR, Kronhaus DM, Sibille EL, et al. Abnormal left-sided orbitomedial prefrontal cortical-amygdala connectivity during happy and fear face processing: a potential neural mechanism of female MDD. *Front Psychiatry* 2011; 2: 69.
  66. Ho TC, Yang G, Wu J, et al. Functional connectivity of negative emotional processing in adolescent depression. *J Affect Disord* 2014; 155: 65-74.
  67. Kong L, Chen K, Tang Y, et al. Functional connectivity between the amygdala and prefrontal cortex in medication-naive individuals with major depressive disorder. *J Psychiatry Neurosci* 2013; 38: 417-22.
  68. Dannlowski U, Ohrmann P, Konrad C, et al. Reduced amygdala-prefrontal coupling in major depression: association with MAOA genotype and illness severity. *Int J Neuropsychopharmacol* 2009; 12: 11-22.
  69. Carballedo A, Scheuerecker J, Meisenzahl E, et al. Functional connectivity of emotional processing in depression. *J Affect Disord* 2011; 134: 272-9.
  70. Mikhailova ES, Vladimirova TV, Iznak AF, et al. Abnormal recognition of facial expression of emotions in depressed patients with major depression disorder and schizotypal personality disorder. *Biol Psychiatry* 1996; 40: 697-705.
  71. Rubinow DR, Post RM. Impaired recognition of affect in facial expression in depressed patients. *Biol Psychiatry* 1992; 31: 947-53.
  72. Gotlib IH, Kasch KL, Traill S, et al. Coherence and specificity of information-processing biases in depression and social phobia. *J Abnorm Psychol* 2004; 113: 386-98.
  73. LeMoult J, Joormann J, Sherdell L, et al. Identification of emotional facial expressions following recovery from depression. *J Abnorm Psychol* 2009; 118: 828-33.
  74. Surguladze SA, Young AW, Senior C, et al. Recognition accuracy and response bias to happy and sad facial expressions in patients with major depression. *Neuropsychology* 2004; 18: 212-8.
  75. Suslow T, Junghanns K, Arolt V. Detection of facial expressions of emotions in depression. *Percept Mot Skills* 2001; 92: 857-68.
  76. Gilboa-Schechtman E, Erhard-Weiss D, Jeczemien P. Interpersonal deficits meet cognitive biases: memory for facial expressions in depressed and anxious men and women. *Psychiatry Res* 2002; 113: 279-93.
  77. Harmer CJ, O'Sullivan U, Favaron E, et al. Effect of acute antidepressant administration on negative affective bias in depressed patients. *Am J Psychiatry* 2009; 166: 1178-84.
  78. Levkovitz Y, Lamy D, Ternochiano P, et al. Perception of dyadic relationship and emotional states in patients with affective disorder. *J Affect Disord* 2003; 75: 19-28.
  79. Suslow T, Dannlowski U, Lalee-Mentzel J, et al. Spatial processing of facial emotion in patients with unipolar depression: a longitudinal study. *J Affect Disord* 2004; 83: 59-63.
  80. Fusar-Poli P, Placentino A, Carletti F, et al. Functional atlas of emotional faces processing: a voxel-based meta-analysis of 105 functional magnetic resonance imaging studies. *J Psychiatry Neurosci* 2009; 34: 418-32.
  81. Vytal K, Hamann S. Neuroimaging support for discrete neural correlates of basic emotions: a voxel-based meta-analysis. *J Cogn Neurosci* 2010; 22: 2864-85.
  82. Chen CH, Suckling J, Ooi C, et al. Functional coupling of the amygdala in depressed patients treated with antidepressant medication. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33: 1909-18.
  83. Pan LA, Hassel S, Segreti AM, et al. Differential patterns of activity and functional connectivity in emotion processing neural circuitry to angry and happy faces in adolescents with and without suicide attempt. *Psychol Med* 2013; 43: 2129-42.
  84. Cerullo MA, Eliassen JC, Smith CT, et al. Bipolar I disorder and major depressive disorder show similar brain activation during depression. *Bipolar Disorders* 2014; 16: 703-12.
  85. Greening SG, Osuch EA, Williamson PC, Mitchell DG. The neural correlates of regulating positive and negative emotions in medication-free major depression. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2014; 9: 628-37.
  86. Chechko N, Augustin M, Zvyagintsev M, et al. Brain circuitries involved in emotional interference task in major depression disorder. *J Affect Disord* 2013; 149: 136-45.
  87. Perlman G, Simmons AN, Wu J, et al. Amygdala response and functional connectivity during emotion regulation: a study of 14 depressed adolescents. *J Affect Disord* 2012; 139: 75-84.
  88. Groenewold NA, Opmeer EM, De Jonge P, et al. Emotional valence modulates brain functional abnormalities in depression: evidence from a meta-analysis of fMRI studies. *Neurosci Biobehav Rev* 2013; 37: 152-63.
  89. Wang Y, Xu C, Cao X, et al. Effects of an antidepressant on neural correlates of emotional processing in patients with major depression. *Neurosci Lett* 2012; 527: 55-9.
  90. Colich NL, Foland-Ross LC, Eggleston C, et al. Neural Aspects of inhibition following emotional primes in depressed adolescents. *J Clin Child Adolesc Psychol* 2016; 45: 21-30.
  91. Smith R, Allen JJ, Thayer JF, Lane RD. Altered functional connectivity between medial prefrontal cortex and the inferior brainstem in major depression during appraisal of subjective emotional responses: a preliminary study. *Biol Psychol* 2015; 108: 13-24.
  92. Norbury R, Selvaraj S, Taylor MJ, et al. Increased neural response to fear in patients recovered from depression: a 3T functional magnetic resonance imaging study. *Psychol Med* 2010; 40: 425-32.
  93. Kerestes R, Bhagwagar Z, Nathan PJ, et al. Prefrontal cortical response to emotional faces in individuals with major depressive disorder in remission. *Psychiatry Res* 2012; 202: 30-7.
  94. Jenkins LM, Kassel MT, Gabriel LB, et al. Amygdala and dorso-medial hyperactivity to emotional faces in youth with remitted major depression. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2016; 11: 736-45.

95. Goulden N, McKie S, Thomas Ej, et al. Reversed frontotemporal connectivity during emotional face processing in remitted depression. *Biol Psychiatry* 2012; 72: 604-11.
96. Green S, Lambon Ralph MA, Moll J, et al. The neural basis of conceptual-emotional integration and its role in major depressive disorder. *Soc Neurosci* 2013; 8: 417-33.
97. Kanske P, Heissler J, Schonfelder S, et al. Neural correlates of emotion regulation deficits in remitted depression: the influence of regulation strategy, habitual regulation use, and emotional valence. *Neuroimage* 2012; 61: 688-93.
98. Liang MJ, Zhou Q, Yang KR, et al. Identify changes of brain regional homogeneity in bipolar disorder and unipolar depression using resting-state fMRI. *PlosOne* 2013; 8(12): e79999. doi: 10.1371/journal.pone.0079999.
99. Liu CH, Ma X, Wu X, et al. Resting-state brain activity in major depressive disorder patients and their siblings. *J Affect Disord* 2013; 149: 299-306.
100. Tadayonnejad R, Yang S, Kumar A, et al. Clinical, cognitive, and functional connectivity correlations of resting-state intrinsic brain activity alterations in unmedicated depression. *J Affect Disord* 2015; 172C: 241-50.
101. Connolly CG, Wu J, Ho TC, et al. Resting-state functional connectivity of subgenual anterior cingulate cortex in depressed adolescents. *Biol Psychiatry* 2013; 74: 898-907.
102. Davey CG, Harrison BJ, Yucel M, et al. Regionally specific alterations in functional connectivity of the anterior cingulate cortex in major depressive disorder. *Psychol Med* 2012; 42: 2071-81.
103. Peng DH, Shen T, Zhang J, et al. Abnormal functional connectivity with mood regulating circuit in unmedicated individual with major depression: a resting-state functional magnetic resonance study. *Chin Med J* 2012; 125: 3701-6.
104. Cullen KR, Westlund MK, Klimes-Dougan B, et al. Abnormal amygdala resting-state functional connectivity in adolescent depression. *JAMA Psychiatry* 2014; 71: 1138-47.
105. Ho TC, Connolly CG, Henje Blom E, et al. Emotion-dependent functional connectivity of the default mode network in adolescent depression. *Biol Psychiatry* 2015; 78: 635-46.
106. Kerestes R, Harrison BJ, Dandash O, et al. Specific functional connectivity alterations of the dorsal striatum in young people with depression. *Neuroimage Clin* 2014; 7: 266-72.
107. Shen T, Li C, Wang B, et al. Increased cognition connectivity network in major depression disorder: a FMRI study. *Psychiatry Investig* 2015; 12: 227-34.
108. Buchanan A, Wang X, Gollan JK. Resting-state functional connectivity in women with major depressive disorder. *J Psychiatr Res* 2014; 59: 38-44.
109. Sawaya H, Johnson K, Schmidt M, et al. Resting-state functional connectivity of antero-medial prefrontal cortex sub-regions in major depression and relationship to emotional intelligence. *Int J Neuropsychopharmacol* 2015; 18(6). pii: pyu112. doi: 10.1093/ijnp/pyu112.
110. Wu X, Lin P, Yang J, et al. Dysfunction of the cingulo-opercular network in first-episode medication-naive patients with major depressive disorder. *J Affect Disord* 2016; 200: 275-83.
111. Fu CH, Williams SC, Brammer MJ, et al. Neural responses to happy facial expressions in major depression following antidepressant treatment. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 599-607.
112. Chen CH, Ridler K, Suckling J, et al. Brain imaging correlates of depressive symptom severity and predictors of symptom improvement after antidepressant treatment. *Biol Psychiatry* 2007; 62: 407-14.
113. Taubner S, Kessler H, Buchheim A, et al. The role of mentalization in the psychoanalytic treatment of chronic depression. *Psychiatry* 2011; 74: 49-57.
114. Van Randenborgh A, Huffmeier J, Victor D, et al. Contrasting chronic with episodic depression: an analysis of distorted socio-emotional information processing in chronic depression. *J Affect Disord* 2012; 141: 177-84.
115. Moses-Kolko EL, Perlman SB, Wisner KL, et al. Abnormally reduced dorsomedial prefrontal cortical activity and effective connectivity with amygdala in response to negative emotional faces in postpartum depression. *Am J Psychiatry* 2010; 167: 1373-80.
116. Scheuerecker J, Meisenzahl EM, Koutsouleris N, et al. Orbitofrontal volume reductions during emotion recognition in patients with major depression. *J Psychiatry Neurosci* 2010; 35: 311-20.
117. Townsend JD, Eberhart NK, Bookheimer SY, et al. fMRI activation in the amygdala and the orbitofrontal cortex in unmedicated subjects with major depressive disorder. *Psychiatry Res* 2010; 183: 209-17.
118. Keedwell P, Drapier D, Surguladze S, et al. Neural markers of symptomatic improvement during antidepressant therapy in severe depression: subgenual cingulate and visual cortical responses to sad, but not happy, facial stimuli are correlated with changes in symptom score. *J Psychopharmacol* 2009; 23: 775-88.
119. Keedwell PA, Drapier D, Surguladze S, et al. Subgenual cingulate and visual cortex responses to sad faces predict clinical outcome during antidepressant treatment for depression. *J Affect Disord* 2010; 120: 120-5.
120. Mayberg HS, Brannan SK, Tekell JL, et al. Regional metabolic effects of fluoxetine in major depression: serial changes and relationship to clinical response. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 830-43.
121. Nobler MS, Oquendo MA, Kegeles LS, et al. Decreased regional brain metabolism after ECT. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 305-8.
122. Lisiecka D, Meisenzahl E, Scheuerecker J, et al. Neural correlates of treatment outcome in major depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2011; 14: 521-34.
123. Harmer CJ. Serotonin and emotional processing: does it help explain antidepressant drug action? *Neuropharmacology* 2008; 55: 1023-8.
124. Fu CH, Williams SC, Cleare AJ, et al. Neural responses to sad facial expressions in major depression following cognitive behavioral therapy. *Biol Psychiatry* 2008; 64: 505-12.
125. Costafreda SG, Khanna A, Mourao-Miranda J, et al. Neural correlates of sad faces predict clinical remission to cognitive behavioural therapy in depression. *Neuroreport* 2009; 20: 637-41.
126. Gilboa A, Shalev AY, Laor L, et al. Functional connectivity of the prefrontal cortex and the amygdala in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 2004; 55: 263-72.
127. Shin LM, Wright CI, Cannistraro PA, et al. A functional magnetic resonance imaging study of amygdala and medial prefrontal cortex responses to overtly presented fearful faces in posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 273-81.
128. Fales CL, Barch DM, Rundle MM, et al. Antidepressant treatment normalizes hypoactivity in dorsolateral prefrontal cortex during emotional interference processing in major depression. *J Affect Disord* 2009; 112: 206-11.
129. Wildgruber D, Ackermann H, Kreifelts B, et al. Cerebral processing of linguistic and emotional prosody: fMRI studies. *Prog Brain Res* 2006; 156: 249-68.
130. Ross ED. The aprosodias. Functional-anatomic organization of the affective components of language in the right hemisphere. *Arch Neurol* 1981; 38: 561-9.
131. Buchanan TW, Lutz K, Mirzazade S, et al. Recognition of emotional prosody and verbal components of spoken language: an fMRI study. *Brain Res Cogn Brain Res* 2000; 9: 227-38.
132. Wildgruber D, Riecker A, Hertrich I, et al. Identification of emotional intonation evaluated by fMRI. *Neuroimage* 2005; 24: 1233-41.
133. Kotz SA, Meyer M, Alter K, et al. On the lateralization of emotional prosody: an event-related functional MR investigation. *Brain Lang* 2003; 86: 366-76.
134. Mitchell RL, Elliott R, Barry M, et al. The neural response to emotional prosody, as revealed by functional magnetic reso-

*La cognizione sociale nel disturbo depressivo maggiore: una rassegna sulle basi neurali*

- nance imaging. *Neuropsychologia* 2003; 41: 1410-21.
135. Wildgruber D, Hertrich I, Riecker A, et al. Distinct frontal regions subserve evaluation of linguistic and emotional aspects of speech intonation. *Cereb Cortex* 2004; 14: 1384-9.
  136. Uekermann J, Abdel-Hamid M, Lehmkamper C, et al. Perception of accented prosody in major depression: a link to executive functions? *N Int Neuropsychol Soc* 2008; 14: 552-61.
  137. Naranjo C, Kornreich C, Campanella S, et al. Major depression is associated with impaired processing of emotion in music as well as in facial and vocal stimuli. *J Affect Disord* 2011; 128: 243-51.
  138. Kan Y, Mimura M, Kamijima K, et al. Recognition of emotion from moving facial and prosodic stimuli in depressed patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1667-71.
  139. Murphy D, Cutting J. Prosodic comprehension and expression in schizophrenia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53: 727-30.
  140. Péron J, El Tamer S, Grandjean D, et al. Major depressive disorder skews the recognition of emotional prosody. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011; 35: 987-96.
  141. Schlipf S, Batra A, Water G, et al. Judgment of emotional information expressed by prosody and semantics in patients with unipolar depression. *Front Psychol* 2013; 4: 461.
  142. Pang X, Xu J, Chang Y, et al. Mismatch negativity of sad syllables is absent in patients with major depressive disorder. *PlosOne* 2014; 9(3): e91995. doi: 10.1371/journal.pone.0091995.
  143. Gaebel W, Wolwer W. Facial expression and emotional face recognition in schizophrenia and depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1992; 242: 46-52.
  144. Hale WW III, Jansen JH, Bouhuys AL, et al. The judgement of facial expressions by depressed patients, their partners and controls. *J Affect Disord* 1998; 47: 63-70.
  145. Koschack J, Hoschel K, Irl E. Differential impairments of facial affect priming in subjects with acute or partially remitted major depressive episodes. *J Nerv Ment Dis* 2003; 191: 175-81.
  146. Bouhuys AL, Bos EH, Geerts E, et al. The association between levels of cortisol secretion and fear perception in patients with remitted depression predicts recurrence. *J Nerv Ment Dis* 2006; 194: 478-84.
  147. Bouhuys AL, Geerts E, Mersch PP. Relationship between perception of facial emotions and anxiety in clinical depression: does anxiety-related perception predict persistence of depression? *J Affect Disord* 1997; 43: 213-23.
  148. Sterzer P, Hilgenfeldt T, Freudenberg P, et al. Access of emotional information to visual awareness in patients with major depressive disorder. *Psychol Med* 2011; 41: 1615-24.
  149. Gilboa-Schechtman E, Foa E, Vaknin Y, et al. Interpersonal sensitivity and response bias in social phobia and depression: labeling emotional expressions. *Cognit Ther Res* 2008; 32: 605-18.
  150. Foland-Ross LC, Hamilton P, Sacchet MD, et al. Activation of the medial prefrontal and posterior cingulate cortex during encoding of negative material predicts symptom worsening in major depression. *Neuroreport* 2014; 25: 324-9.
  151. Hoernagl CM, Hofer A. Social cognition in serious mental illness. *Curr Opin Psychiatry* 2014; 27: 197-202.
  152. Kaletsch M, Pilgramm S, Bischoff M, et al. Major depressive disorder alters perception of emotional body movements. *Front Psychiatry* 2014; 5: 4.
  153. David AS, Cutting JC. Affect, affective disorder and schizophrenia. A neuropsychological investigation of right hemisphere function. *Br J Psychiatry* 1990; 156: 491-5.
  154. Leppänen JM, Milders M, Bell JS, et al. Depression biases the recognition of emotionally neutral faces. *Psychiatry Res* 2004; 128: 123-33.
  155. Wright SL, Langenecker SA, Deldin PJ, et al. Gender-specific disruptions in emotion processing in younger adults with depression. *Depress Anxiety* 2009; 26: 182-9.
  156. Fritzsche A, Dahme B, Gotlib IH, et al. Specificity of cognitive biases in patients with current depression and remitted depression and in patients with asthma. *Psychol Med* 2010; 40: 815-26.
  157. Joormann J, Gotlib IH. Selective attention to emotional faces following recovery from depression. *J Abnorm Psychol* 2007; 116: 80-5.
  158. Clasen PC, Wells TT, Ellis AJ, et al. Attentional biases and the persistence of sad mood in major depressive disorder. *J Abnorm Psychol* 2013; 122: 74-85.
  159. Leyman L, De Raedt R, Schacht R, et al. Attentional biases for angry faces in unipolar depression. *Psychol Med* 2007; 37: 393-402.
  160. Ghatavi K, Nicolson R, MacDonald C, Osher S, Levitt A. Defining guilt in depression: a comparison of subjects with major depression, chronic medical illness and healthy controls. *J Affect Disord* 2002; 68: 307-15.
  161. Green S, Moll J, Deakin JF, Hulleman J, Zahn R. Proneness to decreased negative emotions in major depressive disorder when blaming others rather than oneself. *Psychopathology* 2013; 46: 34-44.
  162. Peng D, Shi F, Shen T, et al. Altered brain network modules induce helplessness in major depressive disorder. *J Affect Disord* 2014; 168: 21-9.
  163. Beck AT. The evolution of the cognitive model of depression and its neurobiological correlates. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 969-77.
  164. Abramson LY, Seligman ME, Teasdale JD. Learned helplessness in humans: critique and reformulation. *J Abnorm Psychol* 1978; 87: 49-74.
  165. Kalmar JH, Wang F, Chepenik LG, et al. Relation between amygdala structure and function in adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009; 48: 636-42.
  166. Semerari A, Carcione A, Dimaggio G, et al. How to evaluate metacognitive functioning in psychotherapy? The Metacognition Assessment Scale and its applications. *Clin Psychol Psychother* 2003; 10: 238-61.
  167. Carcione A, Dimaggio G, Conti L, et al. Metacognition Assessment Scale (MAS) V.4.0.-Manual. Roma: Terzocentro, 2010.
  168. Ressler KJ, Mayberg HS. Targeting abnormal neural circuits in mood and anxiety disorders: from the laboratory to the clinic. *Nat Neurosci* 2007; 10: 1116-24.
  169. Baron-Cohen S, Leslie AM, Frith U. Does the autistic child have a "theory of mind?" *Cognition* 1985; 21: 37-46.
  170. Preston S, de Waal F. Empathy: is ultimate and proximate bases. *Behav Brain Sci* 2002; 25: 1-72.
  171. Gallese G. The roots of empathy: the shared manifold hypothesis and the neural basis of intersubjectivity. *Psychopathology* 2003; 36: 171-80.
  172. Rizzolatti G, Fadiga L, Gallese V, et al. Premotor cortex and the recognition of motor action. *Cogn Brain Res* 1996; 3: 131-41.
  173. Gallese V, Fadiga L, Fogassi L, et al. Action recognition in the premotor cortex. *Brain* 1996; 119: 593-609.
  174. Pincus D, Kose S, Arana A, et al. Inverse effects of oxytocin on attributing mental activity to others in depressed and healthy subjects: a double-blind placebo controlled fMRI study. *Front Psychiatry* 2010; 1: 134.