



**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA**

**Dipartimento di Psicologia Generale**

**Corso di laurea in Psicologia Clinica  
Tesi di laurea Magistrale**

**“La relazione cuore-cervello: modificazioni  
elettroencefalografiche durante un compito di  
autoregolazione cardiaca”**

**“Brain-beat relationship; EEG modifications during a cardiac self-  
regulation task”**

*Relatore*

*Patron Elisabetta*

*Laureando: Rocchi Luca*

*Matricola: 2086902*

**Anno Accademico 2023-2024**

# INDICE

Introduzione .....	2
1 Sistema Nervoso Centrale e Autonomo alla base della regolazione cardiaca .....	3
1.1 Circuiti neurali coinvolti: il <i>Central Autonomic Network</i> .....	4
1.2 Vie afferenti ed efferenti .....	13
1.3 Anatomia cardiaca e innervazioni sul cuore .....	16
1.4 <i>Neurovisceral integration model</i> (Thayer & Lane, 2009).....	19
2 Stato dell'arte sull'indagine della relazio'ne cuore-cervello.....	25
2.1 Studi con compiti di attivazione ( <i>stress test</i> ).....	25
2.1.1 Studi di neuroimaging e compiti di attivazione ( <i>stress test</i> ) .....	28
2.1.2 Studi con EEG e compiti di attivazione ( <i>stress test</i> ) .....	32
2.2 Studi con compiti di attenzione sull'attività cardiaca .....	39
2.2.1 Studi di neuroimaging e compiti di attenzione sull'attività cardiaca .....	40
2.2.2 Studi con EEG e compiti di attenzione sull'attività cardiaca .....	43
2.3 Studi con un compito di autoregolazione cardiaca: il <i>Biofeedback</i> .....	45
2.3.1 Studi di neuroimaging e <i>Biofeedback</i> cardiaco .....	47
2.3.2 Studi con EEG e <i>Biofeedback</i> cardiaco .....	50
3 <i>Biofeedback</i> cardiaco e registrazione dell'attività theta frontale .....	55
3.1 Metodi .....	5
3.1.1 Partecipanti .....	56
3.1.2 Strumenti e procedura .....	57
3.1.3 <i>Preprocessing</i> e analisi statistiche .....	61
3.2 Risultati .....	63
3.3 Discussione e conclusioni.....	67
Bibliografia .....	79

## INTRODUZIONE

La relazione cuore-cervello è estesamente studiata in letteratura per comprendere il legame tra malattia e psicopatologia. Nella trattazione si evidenzierà come Il Sistema Nervoso Centrale e il Sistema Nervoso Autonomo, comunicano e si influenzano a vicenda. Successivamente verrà analizzato lo stato dell'arte della letteratura di riferimento, con particolare attenzione agli studi che includono tecniche di *neuroimaging* ed elettroencefalografia per la registrazione dell'attività cerebrale e metodologie di varia natura (*Stress Test*, compiti di interocezione e compiti di autoregolazione cardiaca) per indagare aspetti diversi del processo di regolazione cardiaca.

Verrà infine presentato uno studio sperimentale che contribuirà a tale indagine, analizzando le modificazioni dell'attività theta frontale durante un compito di autoregolazione cardiaca, *l'Heart Rate Biofeedback* (BFB).

Le ipotesi poste dallo studio sono che: (1) i partecipanti siano in grado di aumentare e abbassare la propria frequenza cardiaca quando richiesto dal compito di BFB; (2) la frequenza cardiaca e la variabilità della frequenza cardiaca (*Heart Rate Variability*, HRV) correlino negativamente, (3) la componente HF (*High Frequency*, ovvero ad alta frequenza) dell'HRV, la cui presenza riflette una maggior attivazione vagale, correli positivamente con l'attività theta frontale.

Metodi: è stata registrata l'attività elettroencefalografica e cardiaca (tramite elettrocardiogramma) mentre i partecipanti sono stati sottoposti a compiti di BFB (aumentare o ridurre la propria frequenza cardiaca, con o senza *feedback*).

Risultati: (1) i partecipanti riescono ad aumentare la propria frequenza cardiaca quando richiesto ma non sono altrettanto efficaci nel ridurla, indifferentemente dalla presenza o meno del feedback; (2) la frequenza cardiaca e l'HRV correlano negativamente tra loro e (3) c'è una correlazione positiva tra l'attività theta frontale e la HF-HRV solo nella condizione in cui era richiesto di aumentare la frequenza cardiaca in presenza di feedback.

Questo studio preliminare suggerisce che l'interazione corpo cervello è di particolare rilievo durante compiti di autoregolazione. Ulteriori studi potrebbero confermare questi risultati ed ampliarli a tutte le condizioni. Inoltre, il training di BFB potrebbe essere testato in condizioni mediche (disturbi cardiovascolari) o psicopatologiche (disturbi depressivi) al fine di fornire maggiori informazioni sulle alterazioni nella comunicazione cuore-cervello in queste condizioni. Inoltre, il BFB potrebbe essere testato come uno strumento per l'apprendimento di tecniche di l'autoregolazione viscerale volontaria, per la regolazione di sintomi somatici in diverse patologie mentali e fisiche.

# **1 Sistema Nervoso Centrale e Autonomo alla base della regolazione cardiaca**

Il Sistema Cardiovascolare e quello Nervoso sono strettamente interconnessi a livello organico: il primo irroria il secondo per garantire alle cellule di quest'ultimo ossigeno, glucosio e altri metaboliti, e il secondo innerva cuore e vasi inviando segnali, per modificarne l'attività, e ricevendo informazioni da essi sullo stato della loro attività. Inoltre, esistono delle vie neurali afferenti (dal cuore al cervello) ed efferenti (dal cervello al cuore) che permettono una continua comunicazione tra questi due organi.

Per comprendere la loro relazione funzionale, è essenziale analizzare l'organizzazione strutturale di quella parte del Sistema Nervoso che agisce sul cuore. Alcune aree del Sistema Nervoso Centrale (SNC) proiettano (ovvero contattano con fibre efferenti) sul cuore tramite il sistema Nervoso Autonomo (SNA), e sempre tramite esso ricevono informazioni (per mezzo di fibre afferenti).

## **1.1 Circuiti neurali coinvolti: il *Central Autonomic Network***

Nel SNC esistono molteplici circuiti integrati che portano alla produzione di comportamenti a seguito della stimolazione ambientale. Questi sono una risultante dell'interazione tra circuiti neurali, attivazione fisiologica, processi cognitivi come attenzione, monitoraggio e inibizione, valutazione cognitiva ed esperienza soggettiva con pensieri annessi.

Secondo Panksepp (2004) tali circuiti:

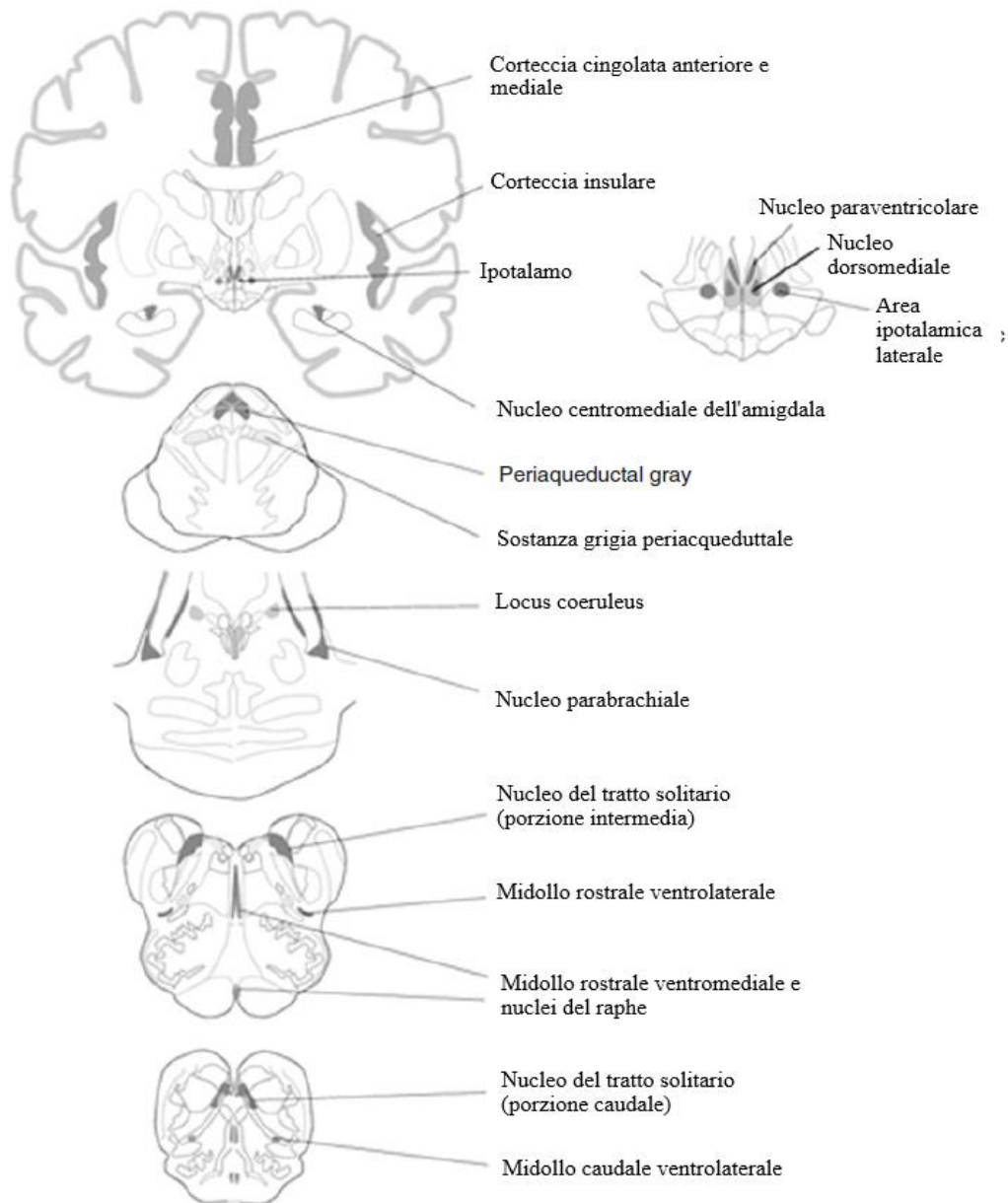
1. Sono geneticamente predeterminati;

2. Garantiscono la sopravvivenza in diversi contesti, tramite l'attivazione e inibizione di sotto-programmi motori che includono modificazioni autonome e ormonali;
3. Modificano la sensibilità degli apparati sensoriali pertinenti alle sequenze motorie attivate;
4. La loro attività non termina necessariamente con la fine dell'evento che l'ha scatenata;
5. La loro attivazione è associabile anche a stimoli di valenza neutra tramite il condizionamento o altri apprendimenti associativi;
6. Interagiscono in maniera reciproca con i circuiti che regolano i processi decisionali e la consapevolezza.

Diverse ricerche (Benarroch, 1993; Shouman & Benarroch, 2021) hanno identificato nel SNC un circuito in particolare responsabile del controllo autonomo e del comportamento *goal-directed* (letteralmente, "orientato verso degli obiettivi") ovvero il *Central Autonomic Network* (CAN).

Il CAN controllerebbe le risposte visceromotorie, neuroendocrine e comportamentali funzionali all'adattamento dell'individuo. Dal punto di vista strutturale, include la corteccia cingolata anteriore, l'insula, alcune cortecce prefrontali (in particolare sono coinvolte l'orbitofrontale e la ventromediale), alcuni nuclei dell'amigdala e ipotalamo per quanto riguarda le strutture prosencefaliche, e include alcuni nuclei come la sostanza grigia periacqueduttale, il nucleo parabrachiale, il nucleo del tratto solitario, il nucleus ambiguus per quanto riguarda il tronco encefalico (si veda Figura 1). In particolar modo, le strutture prosencefaliche sopracitate modulerebbero la risposta delle due branche del SNA, ossia il Sistema Nervoso Simpatico e quello Parasimpatico, mentre il nucleo del tratto solitario sarebbe il principale referente della

risposta inibitoria cardiaca, tramite l'azione del nervo vago (effettore del Sistema Nervoso Parasimpatico) e la de-attivazione del Sistema Nervoso Simpatico (Critchley, 2013).



**Figura 1** Schematizzazione delle principali strutture del *Central Autonomic System* (CAN). In alto le strutture nel prosencefalo: corteccia cingolata anteriore, corteccia cingolata mediale, insula, ipotalamo e nucleo centromediale dell'amigdala. Sulla destra in alto, un focus sui nuclei principali coinvolti dell'ipotalamo: nucleo paraventricolare, dorsomediale e area talamica laterale. Al centro e in basso i nuclei facenti parte del CAN che risiedono nel tronco encefalico: sostanza grigia periacqueduttale, nucleo peduncolopontico, locus coeruleus, nucleo parabrachiale, nucleo del tratto solitario (porzione mediale), midollo ventrolaterale rostrale e nuclei del raphe, nucleo del tratto solitario (porzione caudale) e midollo ventrolaterale caudale (Shouman & Benarroch, 2021).

Il CAN condivide le strutture con un altro circuito coinvolto nell'esperienza delle emozioni e nella modulazione dell'influenza delle emozioni sulla modificazione e scelta dei comportamenti: il sistema limbico (MacLean, 1955). Tra le aree comprese nel circuito limbico ci sono la corteccia cingolata, la corteccia orbitofrontale, l'ipotalamo, l'amigdala, l'ippocampo e l'insula. Tale sistema ricoprirebbe ruoli fondamentali nell'elaborazione delle emozioni e dell'esperienza soggettiva di esse. Nonostante ciò, bisogna notare che il modello che fa riferimento al sistema limbico come *network* specifico alla base dell'esperienza emotiva oggi è ampiamente criticato, poiché nel tempo è stato aggiunto un numero di aree al suo interno talmente elevato da renderlo poco utile come riferimento (si veda ad esempio Ledoux, 2015).

Tale modellizzazione ha comunque incentivato lo studio delle aree evidenziate, permettendo di approfondire le loro funzioni: le emozioni, secondo alcuni autori, sarebbero scomponibili in tre livelli (cfr. modello *bio-informazionale*; Lang, 1968, 1971):

1. Esperienziale soggettivo;
2. Comportamentale osservabile;
3. Fisiologico rilevabile.

Esse quindi hanno un forte legame con la modulazione fisiologica autonoma e con quella comportamentale. Da qui il motivo per cui lo studio dei circuiti neurali che le comprendono è fondamentale per indagare le funzioni regolatorie del CAN sui comportamenti.

Alcune aree cerebrali incluse nel Sistema Limbico e nel CAN sono quelle che Panksepp (2004) descrive come il *sistema motivazionale appetitivo*, modulato dalla

dopamina: ipotalamo laterale, area tegmentale ventrale, nucleus accumbens. L'attivazione di tale circuito sarebbe alla base di comportamenti di esplorazione, ricerca, e in generale di comportamenti di *approccio* verso il contesto. Dall'ipotalamo laterale, assieme ad altre porzioni dell'ipotalamo (nuclei paraventricolari e dorsomediali) originano vie efferenti autonome, queste contattano i neuroni pregangliari del SNA Simpatico e Parasimpatico o direttamente o attraverso i nuclei nel tronco encefalico, come il nucleo del tratto solitario e la sostanza grigia periacqueduttale, dai quali poi origina la risposta autonoma. Le vie che dai nuclei paraventricolari dell'ipotalamo contattano il nucleo del tratto solitario attivano il riflesso dei barocettori per il controllo della pressione sanguigna durante l'esercizio fisico o una situazione stressante (Michelini, 2007). I nuclei dell'ipotalamo laterale proiettano su diverse strutture come la sostanza grigia periacqueduttale per il controllo dell'attività simpatica, determinando, a livello cardiorespiratorio, l'aumento della frequenza cardiaca, pressione sanguigna e frequenza respiratoria (Kuwaki & Zhang, 2010).

Inoltre, l'ipotalamo laterale, assieme all'amigdala e sostanza grigia periacqueduttale, sono strutture chiave nel *sistema difensivo della paura*. Tale circuito porta l'individuo ad un'elevata attivazione fisiologica (in inglese, *arousal*), come aumento della tensione muscolare, frequenza cardiaca, frequenza respiratoria, sudorazione. La risposta di *arousal* servirebbe a spingere l'organismo all'azione motoria (ad esempio attacco o fuga), al fine di preservare la propria esistenza. L'amigdala è una struttura chiave per l'elaborazione di stimoli emotigeni (specie quando la loro valenza è negativa), in particolare l'amigdala sembra essere coinvolta nell'elaborazione dell'intensità emotiva di uno stimolo e la sua attivazione è essenziale nell'apprendimento associativo emotivo (LeDoux, 2012). L'amigdala proietta sull'ipotalamo al fine di attivare risposte di difesa per la sopravvivenza a fronte di uno

stimolo da essa elaborato come minaccioso. Infatti, le proiezioni dell'amigdala (principalmente del suo nucleo centrale) sull'ipotalamo, sulla sostanza grigia periacqueduttale e sui nuclei nel midollo allungato attivano risposte mediate dal SNA simpatico (come la secrezione di adrenocorticoidi) (Venkatraman et al., 2017).

La sostanza grigia periacqueduttale (PAG) fa sinapsi con diverse strutture centrali (come amigdala, ipotalamo, insula anteriore e corteccia cingolata anteriore) ed è implicata in diverse risposte comportamentali emesse in situazioni stressanti, come le risposte *di difesa* (Bandler et al., 2000): la sua porzione dorsolaterale riceve input dall'amigdala al fine di produrre un'attivazione simpatica con aumento della frequenza cardiaca e frequenza respiratoria in presenza di stimoli stressanti. Anche la porzione laterale del PAG attiva il SNA simpatico, a seguito della stimolazione dei nocicettori (recettori del dolore). Gli stessi, quando stimolano la porzione ventrolaterale del PAG portano invece a un'inibizione simpatica e ad un'attivazione vagale che confluisce in una risposta di difesa nota come *freezing* (ovvero di "immobilizzazione", connotata da tensione muscolare ma risposta bradicardica) [*ibidem*].

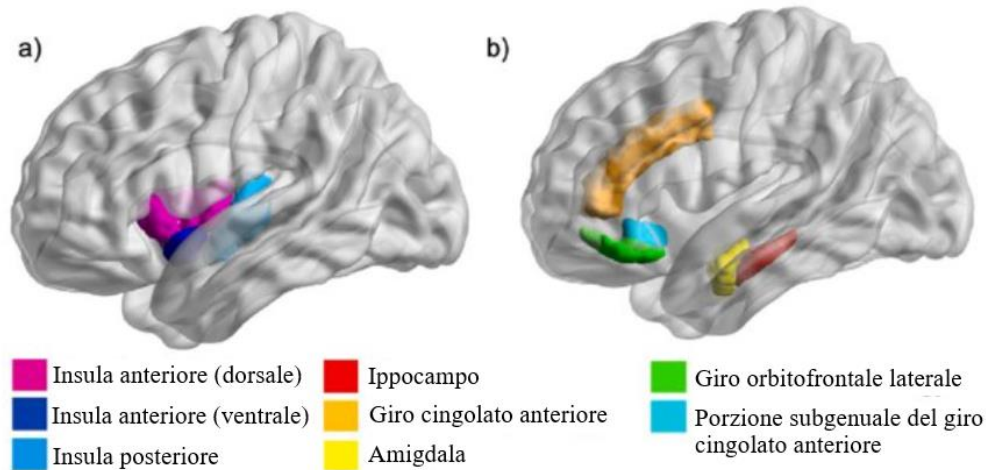
Il nucleo del tratto solitario (NTS) è la principale struttura di riferimento nel tronco encefalico per le vie viscerali afferenti ed efferenti (per la gestione di alcuni riflessi midollari, si veda ad esempio Cutsforth-Gregory & Benarroch, 2017) del SNA, che includono principalmente il nervo vago e glossofaringeo. L'NTS riceve informazioni gastrointestinali, cardiache e polmonari che vengono poi inviate al PAG, talamo, ipotalamo e amigdala (McRitchie & Törk, 1993). Esso inoltre, grazie a proiezioni inibitorie GABAergiche, modula riflessi viscerali gastrointestinali, polmonari e cardiaci in risposta a comportamenti, stati emotivi e situazioni di stress.

A livello della neocorteccia, nel telencefalo, una delle strutture chiave del CAN è la corteccia cingolata anteriore (*Anterior Cingulate Cortex*, ACC, che fa parte di un complesso molto più esteso, il giro del cingolo o corteccia cingolata; si veda figura 2). Essa sembra ricoprire un ruolo fondamentale in vari processi, come il controllo delle espressioni facciali così come nell'allocazione di risorse attentive nei processi consapevoli. È inoltre estremamente rilevante anche nella modulazione di risposte viscerali e affettive. È importante notare che la porzione pregenuale dell'ACC (situata dorsalmente alla subgenuale) sembra essere centrale nella percezione enterocettiva e nel controllo di alcune risposte autonome, specie simpatiche; se stimolata, eliciterebbe risposte come rossore del viso, sudorazione e tachicardia (Caruana et al., 2018). L'attività della porzione subgenuale invece correla negativamente con l'attività del sistema simpatico ed è più attiva durante uno stato di basso *arousal* fisiologico (Critchley et al., 2011a). A supporto di questa ipotesi, uno studio ha mostrato che l'attività dell'ACC subgenuale correla positivamente con l'azione cardiovagale, che determina riduzione della frequenza cardiaca (Lane et al., 2013). L'ACC inoltre formerebbe, contattando le cortecce prefrontali, amigdala, ipotalamo, PAG e altri nuclei del tronco encefalico, un circuito a *feedback*: riceverebbe informazioni da alcuni sistemi (come ad esempio le informazioni viscerali e le elaborazioni emotive dell'amigdala), e integrerebbe tali informazioni fra loro al fine di modulare le risposte comportamentali e autonome tramite le vie efferenti (Devinsky et al., 1995a).

Un'altra struttura che collabora con l'ACC nell'elaborazione di informazioni viscerali, dolore e temperatura (trasmesse dal talamo) è l'insula posteriore. Tali informazioni, una volta processate, vengono integrate dall'insula anteriore, grazie anche alle sue interconnessioni con l'amigdala, l'ACC, le cortecce prefrontali (in particolare

l'orbitofrontale, essenziale per la costruzione delle rappresentazioni integrate delle esperienze soggettive) con i processi cognitivi ed emozionali, processi estremamente rilevanti per contribuire alla consapevolezza delle proprie sensazioni corporee (Craig, 2011). L'insula controlla gli output visceromotori sia del SNA Simpatico sia Parasimpatico. Uno studio di *neuroimaging* tramite risonanza magnetica funzionale (*functional Magnetic Resonance Imaging*, fMRI) ha rilevato che l'attivazione dell'insula nell'emisfero destro è associata all'incremento della frequenza cardiaca in risposta allo stress mentale (Cechetto, 2014).

Infine, le corteccie prefrontali (*Prefrontal Cortex*, PFC) modulerebbero i circuiti motivazionali sottocorticali (essenziali nei comportamenti *goal-directed*), e la loro attivazione sembrerebbe associata soprattutto all'inibizione delle strutture sottocorticali che gestiscono il SNA Simpatico. Infatti, quando le aree della PFC sono poco attive, si osserva una prevalenza delle risposte di difesa dei circuiti sottocorticali, come attacco o fuga (Ahern, 2001). Si parla in particolar modo di regione anteriore esecutiva (*Anterior Executive Region*, AER), un insieme di aree nel lobo frontale il cui compito consisterebbe nella valutazione del contenuto motivazionale di stimoli (interni o esterni) e la regolazione del comportamento dipendente dal contesto (Devinsky et al., 1995b). Poiché diverse strutture dei due sistemi, il CAN e l'AER, si sovrappongono (soprattutto per quanto riguarda le aree prosencefaliche), è lecito ritenere che anche le funzioni sottese siano strettamente legate (Thayer & Lane, 2000). Tali circuiti quindi sarebbero preposti all'organizzazione e selezione di risposte, e contribuirebbero alla modulazione delle risorse attentive da allocare in tali processi [*ibidem*]. In figura 2 sono rappresentate le aree corticali facenti parte del CAN



**Figura 2** Regioni prosencefaliche incluse nel CAN a) L'insula, suddivisa nelle regioni anteriore (a sua volta suddivisa in anteriore dorsale e ventrale) e posteriore; b) altre regioni incluse nel sistema limbico e rilevanti per i processi emozionali: ippocampo, corteccia cingolata anteriore (ACC), amigdala, corteccia orbitofrontale (laterale), porzione subgenuale dell'ACC.

Il CAN sarebbe un circuito che recluta diversi altri sistemi al fine di produrre di una risposta comportamentale *goal-directed*; in particolare, da sistemi preposti alla cognizione (ad esempio *decision making*, attenzione, recupero ricordi etc.) a sistemi preposti al controllo fisiologico (modificazione del ritmo respiratorio, del battito cardiaco, della sudorazione, metabolismo dei vari ormoni etc.). All'interno del CAN, le aree corticali, in collaborazione con quelle diencefaliche (come l'amigdala e ipotalamo), inviano segnali ai centri del tronco encefalico (come NTS e PAG) e ai neuroni pregangliari del SNA Simpatico e Parasimpatico al fine di aumentare o ridurre la risposta fisiologica dei vari organi innervati (Thayer & Lane, 2000).

Inoltre, come ipotizzano Barrett & Simmons (2015) e Shouman & Benarroch (2021) le aree corticali coinvolte nel CAN genererebbero autonomamente un *segnale*

*predittivo*, ovvero una rappresentazione delle conseguenze sensorimotorie attese a seguito dell'attivazione degli organi periferici innervati dal CAN ( *feedforward*). Il circuito riceverebbe anche il *feedback* inviato dagli stessi organi tramite le fibre afferenti (che informa dello stato enterocettivo effettivo); quindi l'informazione di *feedforward* e quella di *feedback* verrebbero confrontate. Una mancata corrispondenza (*mismatch*) tra il *feedback* e il *feedforward* porterebbe nuovamente al reclutamento del CAN, al fine di produrre modificazioni autonome al fine di eliminare il *mismatch* tra *feedback* e *feedforward* (Barrett & Simmons, 2015).

Lo studio del CAN potrebbe permettere di comprendere come il cervello riceva e integri le informazioni viscerali al fine di produrre un'esperienza soggettiva, una risposta che faciliti l'adattamento dell'individuo al contesto. Oltre all'analisi delle strutture fondamentali del CAN presenti nel SNC, è essenziale analizzare le vie nervose con le quali tali strutture contattano gli organi, e quindi le vie afferenti ed efferenti sopracitate essenziali nella trasmissione di informazioni del CAN.

## **1.2 Vie afferenti ed efferenti**

Il Sistema Nervoso Periferico è l'insieme di fibre nervose che si dipartono dal SNC per permettere a quest'ultimo di contattare ed essere contattato da tutti gli organi del corpo. Si divide in sistema sensorimotorio (periferico) e SNA.

Il sistema sensorimotorio (periferico) si divide a sua volta in due sottosistemi. Il primo, il sistema sensoriale, è l'insieme delle vie nervose afferenti, ovvero che dai vari organi del corpo trasmettono informazioni al SNC per informarlo sugli eventuali stimoli che entrano in contatto con l'individuo (ad esempio stimoli visivi, uditivi, gustativi, olfattivi e tattili) e su alcuni stati del nostro corpo (ad esempio informazioni sulla

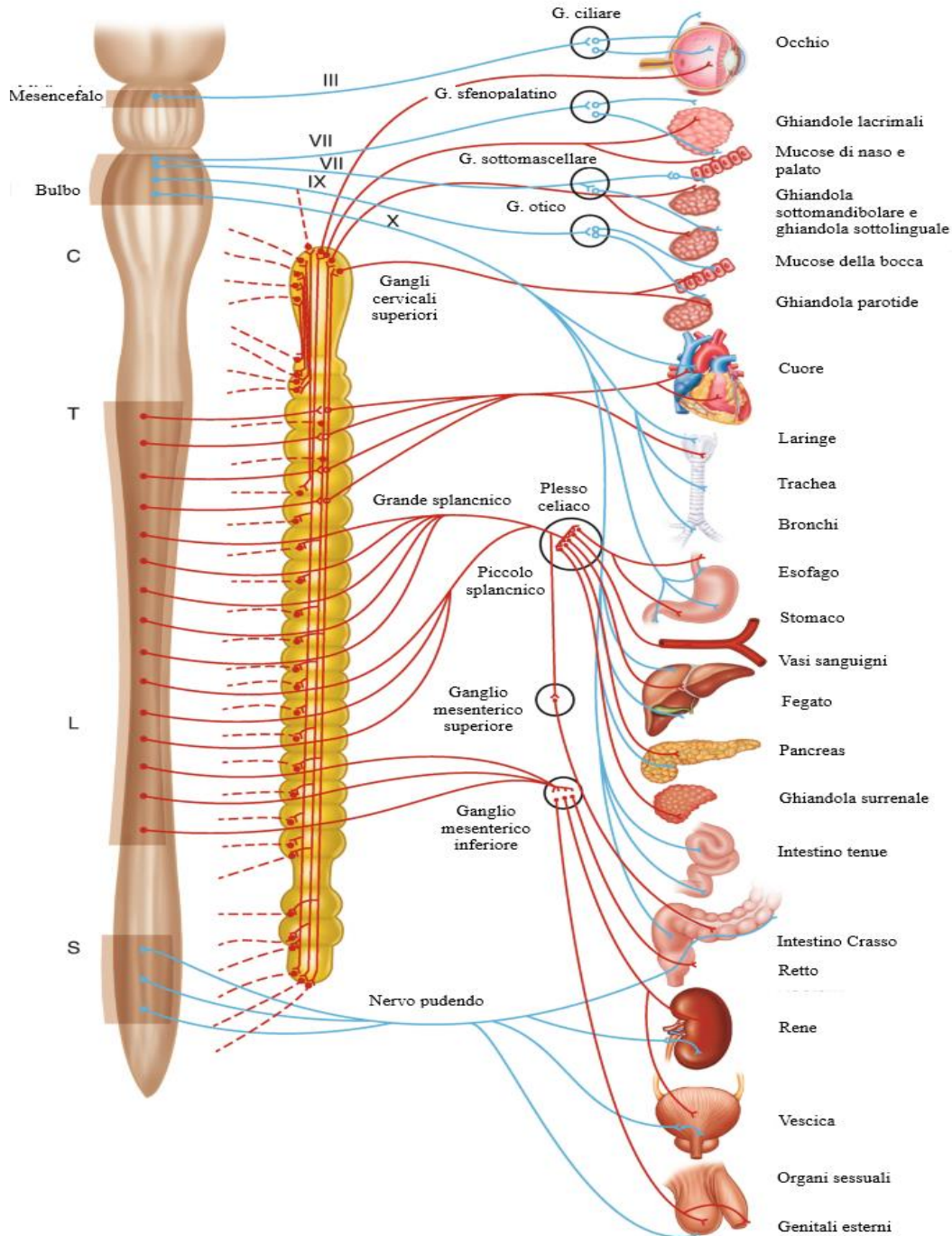
temperatura cutanea, dolore, equilibrio e propriocezione). Il secondo, il sistema motorio, è l'insieme delle vie efferenti, che dal SNC inviano all'apparato muscolo-scheletrico informazioni che portano quest'ultimo alla generazione di movimenti e azioni motorie (Riemann & Lephart, 2002).

Il SNA, detto anche sistema viscerale, contatta diversi organi interni come cuore e vasi sanguigni, intestino, polmoni, ghiandole sudoripare, salivari e ormonali e organi sessuali, al fine di promuovere il loro funzionamento. Il SNA può infatti innescare la loro attivazione (come nel caso delle ghiandole sudoripare) e ridurre/aumentare la loro attività basale (come nel caso del cuore). Il SNA inoltre trasmette al SNC informazioni sullo stato di funzionamento di tali organi (Jänig, 2022).

Il SNA si divide in due branche, Il Sistema Nervoso Simpatico (SNS) e il Sistema Nervoso Parasimpatico (SNP) che hanno generalmente azioni opposte sugli organi innervati (si veda Figura 3). Quando attivo, il SNS prepara l'organismo all'azione portando gli organi innervati ad uno stato di attivazione superiore rispetto quella a riposo, come ad esempio nelle risposte di attacco o fuga, dove il SNS lavora in sinergia con il sistema motorio per permettere all'individuo di fronteggiare il pericolo percepito. L'azione del SNS fa aumentare la tensione muscolare, la pressione arteriosa e la frequenza cardiaca e quindi il flusso sanguigno (che viene dirottato soprattutto verso l'apparato muscolo-scheletrico), la frequenza respiratoria (per aumentare l'afflusso di ossigeno nel sangue) e la secrezione di sudore dalle ghiandole sudoripare (soprattutto per il controllo della temperatura); allo stesso tempo il SNS inibisce le funzioni non rilevanti per fronteggiare la minaccia, ad esempio la digestione (Bear et al., 2020).

Il SNP è invece più attivo negli stati di riposo e ha genericamente funzione di mantenimento dell'attività basale degli organi che innerva. Favorisce l'attività gastrica e

digestiva e l'erezione dei genitali. Il SNP può però attivarsi anche in alcune risposte di difesa, come lo svenimento e l'immobilizzazione [ibidem].



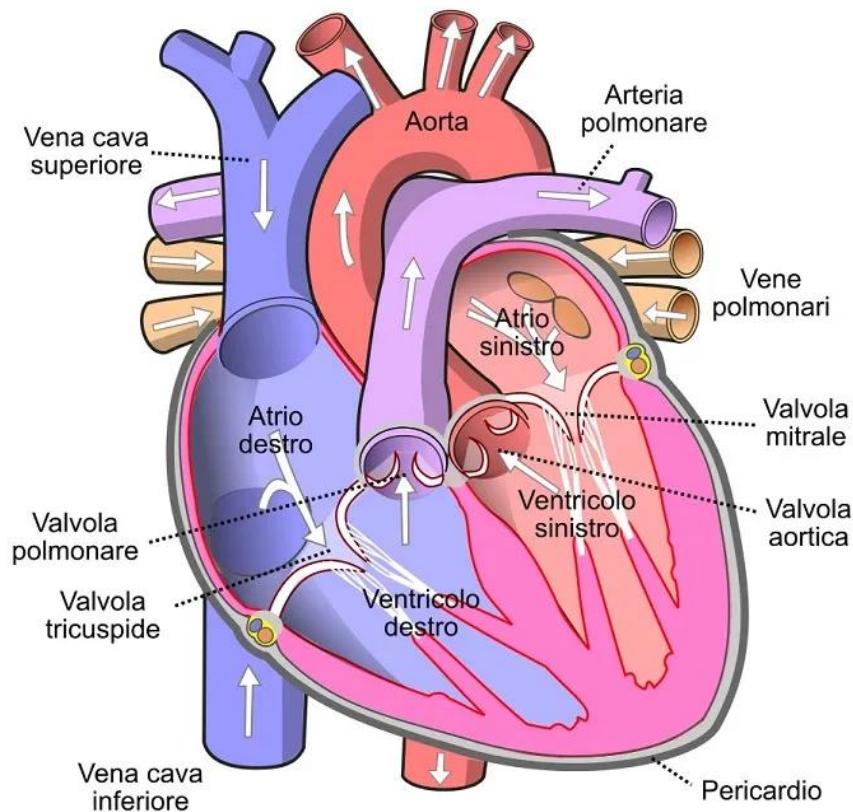
**Figura 3** Il Sistema Nervoso Autonomo (SNA) e gli organi innervati; da sinistra verso destra sono rappresentati schematicamente il midollo spinale, i gangli paravertebrali, le connessioni del SNA e gli organi innervati; in blu le innervazioni del SNP, in rosso del SNS. (Phillips & Ower, 2019)

Quindi i due sistemi del SNA innervano prevalentemente gli stessi organi (con le dovute eccezioni, ad esempio le ghiandole sudoripare innervate solo dal SNS), con differenze strutturali (l'organizzazione delle fibre che contattano i vari organi e la posizione dei gangli di neuroni differiscono tra SNS e SNP) e funzionali (in termini di riduzione o aumento dell'attivazione dei vari organi): un esempio di organo innervato da entrambe le branche del SNA è il cuore, la cui attività aumenta grazie all'azione del SNS e si riduce grazie all'azione del SNP.

### **1.3 Anatomia cardiaca e innervazioni del SNA sul cuore**

Il cuore è un muscolo con funzione di pompa che permette la circolazione del sangue nei vasi sanguigni in tutto il corpo. È rivestito esternamente da una membrana sierosa, il *pericardio*, che lo isola e protegge, e da una membrana composta per lo più da tessuto connettivo, l'*endocardio*, che riveste lo strato più interno, ovvero il *miocardio*, che è la componente muscolare striata (e “involontaria”) del cuore.

All'interno, il cuore è suddiviso in due sezioni (destra e sinistra) comprendenti due cavità ciascuna, atrio e ventricolo (per un totale di quattro camere), nelle quali circola il sangue: quello carico di anidride carbonica affluisce nell'atrio destro, poi nel ventricolo destro e viene da qui veicolato nei polmoni tramite l'arteria polmonare. Il sangue carico di ossigeno, di ritorno dai polmoni attraverso le vene polmonari, circola per l'atrio sinistro e poi nel ventricolo sinistro per immettersi nell'aorta e raggiungere poi, attraverso una fitta diramazione dei vasi, tutto il corpo (si veda Figura 4).

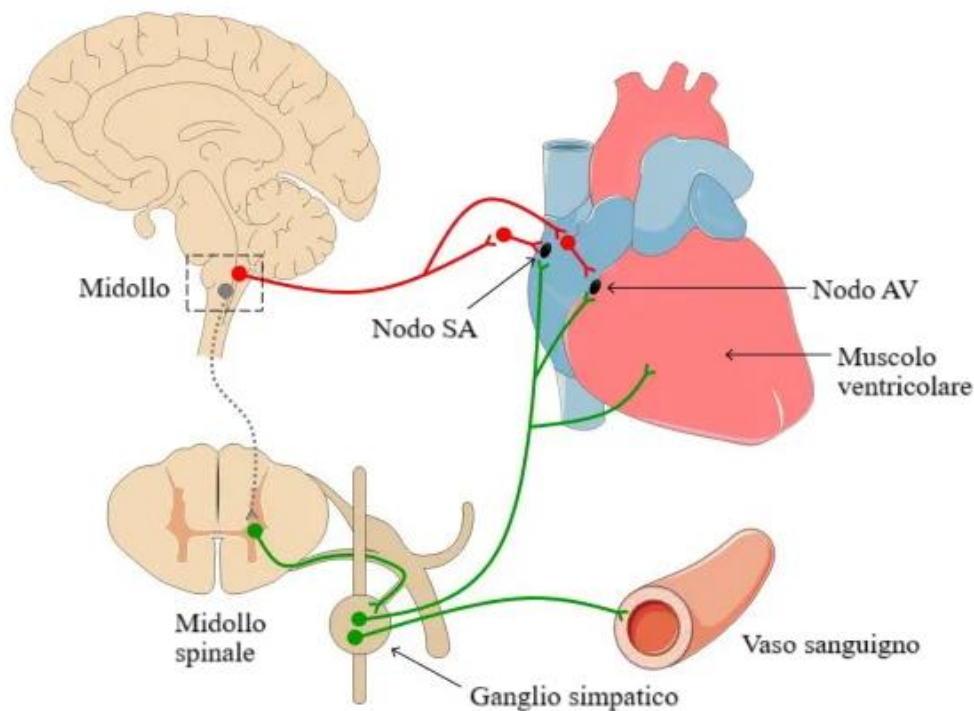


**Figura 4** Schematizzazione del cuore con le sue quattro camere: atrio destro, ventricolo destro (su sfondo blu), separati dalla valvola tricuspide, e atrio sinistro, ventricolo sinistro (su sfondo rosso), separati dalla valvola mitrale.

Il cuore è in grado di contrarsi grazie ad impulsi elettrici generati da complessi di cellule *autoritmiche*, ovvero cellule in grado di generare e condurre autonomamente la scarica di contrazione muscolare: nell'ordine, il nodo seno-atriale, il nodo atrio-ventricolare, il Fascio di His e le fibre del Purkinje. La scarica elettrica che porta la componente muscolare a contrarsi procede dal nodo seno-atriale fino ad arrivare alle fibre del Purkinje. È interessante notare che se il cuore fosse denervato (cioè non innervato dalle branche del SNA) sarebbe il nodo seno-atriale a determinare la frequenza cardiaca, portandola a un valore più alto rispetto a quello basale; anche gli altri complessi potrebbero potenzialmente determinare un ritmo autogenerato, se pur bradicardico.

Le innervazioni del SNS e SNP sul cuore presentano alcune differenze: il primo innerva nello specifico il nodo seno-atriale, atrio-ventricolare, fascio di His e cellule del Purkinje e innerva ampiamente le pareti ventricolari (si veda Figura 5). Tramite il rilascio di *noradrenalina*, l'attivazione del SNS determina un incremento della frequenza cardiaca, e un incremento della forza di contrazione delle pareti ventricolari, provocando quindi un incremento della gittata sistolica.

Il SNP innerva quasi esclusivamente il nodo seno-atriale e quello atrioventricolare; il suo effettore principale, il nervo vago, rilascia *acetilcolina*, determinando una riduzione della frequenza cardiaca. A riposo, si osserva una prevalenza dell'azione del SNP rispetto al SNS (Drew & Sinoway, 2012).



**Figura 5** Innervazioni del Sistema Nervoso Autonomo sul cuore. In rosso sono schematizzate le fibre del Sistema Nervoso Parasimpatico, in verde quelle del Simpatico sul cuore, che contattano i vari complessi di cellule autoritmiche, tra cui il nodo senoatriale (SA) e atrioventricolare (AV) (riadattato da Rocha et al., 2021).

#### **1.4 *Neurovisceral integration model* (Thayer & Lane, 2009)**

Se il SNP e SNS rappresentano le vie con le quali il CAN contatta anche il cuore, è chiaro che modificazioni nei processi cognitivi e emozionali nei quali il CAN è coinvolto si riflettano anche sull'attività del cuore stesso, che a sua volta tramite il SNA informa il CAN sul suo stato fisiologico,

Diversi modelli sono stati teorizzati al fine di analizzare la relazione tra processi a carico del SNC e il cuore, come il *Neurovisceral Integration Model* (Thayer & Lane, 2000; 2009). Concentrandosi sulle strutture facenti parte del CAN, gli autori si soffermano sulle vie e strutture che sottendono i meccanismi cardiomodulatori e sugli indici fisiologici che riflettono tale attività.

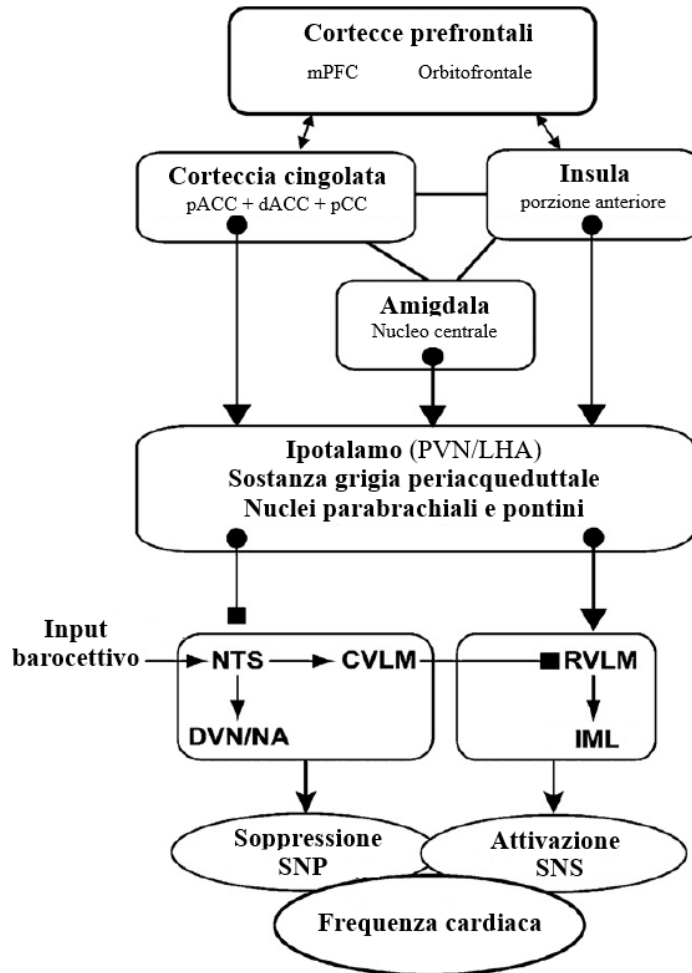
Secondo il *Neurovisceral Integration Model* le corteccie prefrontali (principalmente l'orbitofrontale e mediale) inibiscono il nucleo centrale dell'amigdala (CeA, nucleo da cui si diramano le principali vie efferenti dell'amigdala). Se però le corteccie prefrontali vengono inibite, il CeA allora avrebbe la possibilità di attivare l'ipotalamo laterale e i nuclei del tronco encefalico al fine di produrre una risposta cardioeccitatoria, risultando in una frequenza cardiaca aumentata e una diminuita variabilità della frequenza cardiaca, in inglese *Heart Rate Variability*, HRV (Ahern, 2001). L'HRV riflette le modificazioni della frequenza cardiaca battito per battito, ed è quindi una misura che riflette l'equilibrio simpatovagale (Malik, 1998).

Secondo il *Neurovisceral Integration Model*, il meccanismo sopra descritto potrebbe accadere tramite tre vie nervose (si veda Figura 6):

1. La disinibizione del CeA provocherebbe l'inibizione del midollo caudale ventrolaterale (*caudal ventrolateral medulla*, CVLM), un insieme di nuclei formati

da neuroni GABAergici il cui ruolo sarebbe di inibire il midollo rostrale ventrolaterale (*rostral ventrolateral medulla*, RVLM), insieme di nuclei associati all'attività cardioeccitatoria del SNS. Quindi il CVLM, una volta inibito dal CeA, cessa di inibire il RVLM, che resta attivo e contribuisce ad un aumento dell'attività simpatica;

2. L'attivazione dell'amigdala porterebbe ad un'inibizione del NTS e dei nuclei vagomotori, con conseguente riduzione dell'attività parasimpatica;
3. Il CeA proietterebbe direttamente sul RVLM per aumentare l'attività simpatica. Secondo gli autori però, poche sarebbero le fibre che connettono il CeA direttamente con il RVLM, e quindi il contributo di questa terza via sarebbe minore.



**Figura 6** schematizzazione delle vie nervose che si dipartono dalla corteccia prefrontale. Esse collaborano con la corteccia cingolata e l'insula anteriore; contattano l'amigdala, ipotalamo, PAG, nucleo parabrachiale e nuclei pontini. A seguire, questi inibirebbero il nucleo del tratto solitario (NTS) e il midollo ventrolaterale caudale, che a loro volta inibirebbero il midollo ventrolaterale rostrale. Tale meccanismo porterebbe ad un'attivazione simpatica e ad una soppressione parasimpatica, risultando in un aumento della frequenza cardiaca (heart rate). (Ter Horst, 1999)

Come già citato, tali vie si attiverrebbero nel momento in cui la corteccia prefrontale fosse deattivata (lo si osserva ad esempio iniettando dell'amobarbital<sup>1</sup> nelle carotidi; Ahern, 2001): quando le cortecce prefrontali sono attive hanno un effetto inibitorio sulle strutture sottocorticali e sui circuiti cardioeccitatori, e il nervo vago risulta essere il principale effettore inibitorio. L'HRV, che riflette direttamente l'azione del vago sul cuore, sembra essere un indice indiretto di questa inibizione agita dalle strutture corticali (Ter Horst, 1999).

<sup>1</sup> L'amobarbital, noto anche come *amilato di sodio*, è un farmaco barbiturico dalle proprietà sedative.

Nella vita quotidiana, le cortece prefrontali si deattiverrebbero in presenza di minacce e potenziali pericoli, al fine di permettere ai pattern automatici di difesa (soprattutto di *attacco o fuga*) di guidare i nostri comportamenti: risposte piuttosto rapide, che non godono di un elevato controllo consapevole, poiché devono funzionare immediatamente senza essere rallentate dai processi corticali (Arnsten & Goldman-Rakic, 1998).

Le funzioni primarie delle cortece prefrontali sembrano consistere in processi inibitori, essenziali in diverse altre funzioni come le *funzioni esecutive*, la memoria di lavoro, processi attenzionali e selezione della risposta comportamentale adeguata. Il *Neurovisceral Integration Model* proposto da Thayer e Lane (2000; 2009) spiegherebbe come il comportamento *goal-directed* sia sotteso dalle interazioni tra processi cognitivi, di regolazione emotionale e fisiologica, e come tutti questi processi siano associati alla regolazione cardiovagale. L'attivazione di parti diverse di tale sistema eliciterebbe pattern comportamentali differenti al fine di promuovere il più possibile l'adattamento in ogni contesto.

In particolar modo, la regolazione emotionale risulta essere un insieme di processi essenziali nella modulazione ed emissione di comportamenti adeguati al contesto. Il concetto di regolazione emotionale riporta in letteratura moltissime definizioni; alcune concettualizzazioni fanno riferimento al controllo dell'esperienza emotionale e dell'espressività delle emozioni, con particolare accento a quelle negative, e alla capacità di ridurre il proprio *arousal* (si veda ad esempio Cortez & Bugental, 1994; Zeman & Garber, 1996; Garner & Spears, 2000). Alcuni autori si soffermano sull'aspetto funzionale della regolazione emotionale, intesa come la capacità di esprimere adeguatamente l'intero *range* delle emozioni (Cole et al., 1994) e di

monitorare e valutare l'esperienza emotiva stessa grazie alla consapevolezza e comprensione delle emozioni (Thompson & Calkins, 1996). In questa prospettiva, una difficoltà nell'espressione, monitoraggio o valutazione delle emozioni porterebbe a un adattamento disfunzionale nelle risposte all'ambiente. Ulteriori teorizzazioni, evidenziano come nucleo del processo di regolazione emozionale l'accettazione delle emozioni stesse da parte dell'individuo (Linehan, 1993) e l'abilità di adoperare strategie flessibili e appropriate al contesto al fine di selezionare comportamenti che permettano di raggiungere i propri obiettivi (Cole et al., 1994; Gratz & Roemer, 2004), inibendo le risposte impulsive ma poco pertinenti o poco utili nella situazione corrente (Linehan, 1993; Melnick & Hinshaw, 2000).

Risulta interessante sottolineare che, in linea con quanto riportato finora, la *performance* nei processi cognitivi e la capacità di regolazione emotiva si associno a modificazioni dell'attività cardiaca, rilevabili attraverso l'HRV e la frequenza cardiaca. Thayer e Lane (2009) sottolineano come elevati livelli *tonici* (ovvero basali) di HRV durante compiti che valutano le funzioni esecutive e l'attenzione (Johnsen et al., 2003) si associno a prestazioni migliori e a una più appropriata selezione delle risposte comportamentali (Thayer & Brosschot, 2005) sia in contesti neutri che di minaccia (Hansen et al., 2009). Inoltre, alcuni studi evidenziano come un aumento dell'HRV *fasica* (ovvero in reazione ad uno stimolo) si associ ad una miglior regolazione emozionale (Butler, 2006; Lane, 2008).

Per quanto riguarda l'osservazione delle modificazioni della frequenza cardiaca, gli stessi autori (Thayer & Lane, 2000) osservano che quando non c'è abitudine della

risposta<sup>2</sup> in presenza di uno stimolo (specie se percepito come minaccioso), continua ad essere presente un'accelerazione cardiaca, per via dell'instaurarsi di una risposta *cronica* di difesa, come accade in alcune psicopatologie (ad esempio il Disturbo d'Ansia Generalizzata). Attenzione sostenuta e ipervigilanza si associano dunque a una risposta caratterizzata da un incremento della frequenza cardiaca. La mancanza di abitudine di fronte allo stesso stimolo riflette l'utilizzo di strategie ripetute rigidamente nel tempo e a una scarsa flessibilità di emissione della risposta in contesti diversi. Al contrario, durante la presentazione di nuovi stimoli, una decelerazione cardiaca è associata a una valutazione cognitiva (*appraisal*), meccanismo che riflette ed è seguito da processi di selezione di un'appropriata risposta (che potrebbe essere ugualmente difensiva, ma in questo caso non rigidamente proposta, bensì selezionata in funzione del contesto in cui si deve agire); la risposta cardiaca si assocerebbe allora a una maggior flessibilità di selezione della risposta comportamentale.

Il *Neurovisceral Integration Model* fornisce ottimi spunti per comprendere il funzionamento congiunto del sistema nervoso e cardiovascolare, anche se pone l'accento soprattutto sul piano organico. Se infatti ci sono ben note le vie di trasmissione tra i due, è ancora da rendere chiaro il loro legame funzionale in termini di collaborazione per il funzionamento dei processi cognitivi. In questo capitolo ci si è concentrati prevalentemente sugli aspetti organici dei due sistemi, mentre nel secondo capitolo si richiameranno le ricerche che hanno apportato un contributo in letteratura sull'indagine dell'aspetto funzionale di tale relazione.

---

<sup>2</sup> L'abitudine è un graduale decremento della reattività ad uno stimolo dopo che lo stesso viene presentato svariate volte (per una rassegna sistematica, si veda ad esempio Rankin et al., 2009).

## **2 Stato dell'arte sull'indagine della relazione cuore-cervello**

Come analizzato nel precedente capitolo, alcune aree cerebrali hanno un'influenza sulla modificazione dell'attività cardiaca, grazie alle proiezioni del Sistema Nervoso Autonomo sul cuore. Ciò significa che durante compiti cognitivi, nei quali diverse aree si attivano (o vengono inibite), anche l'attività cardiaca va incontro a delle variazioni fasiche per prepararsi ad affrontare e poi sostenere il comportamento emesso durante il compito (Hall, 2004),

Nella letteratura l'asse cuore-cervello è stato indagato diffusamente con diverse metodologie e strumenti. In questo capitolo si intende analizzare diversi studi che includono alcune di queste metodologie e strumenti al fine di raccogliere le evidenze relative alle aree del CAN coinvolte nella regolazione cardiaca.

In particolare ci si concentrerà sull'uso degli strumenti di *neuroimaging* e *EEG* in combinazione a compiti di attivazione emozionale, compiti di attenzione enterocettiva e compiti di autoregolazione, con focus sul *Biofeedback*, la metodologia utilizzata nello studio presentato nell'ultimo capitolo di questo trattato.

## **2.1 Studi con compiti di attivazione (*stress test*)**

Per compito di attivazione (o *stress test*) si intende un compito eseguito in laboratorio che riproduca una situazione di vita reale così da analizzare la risposta fisiologica dell'individuo a fronte di tale situazione. Come suggerisce il nome, essi tipicamente elicitano nell'individuo una risposta di aumento dell'*arousal*, registrato durante il compito tramite i vari indici fisiologici, ad esempio conduttanza cutanea, EMG, ECG, EEG e *neuroimaging*, etc. (Critchley et al., 2011a). Al fine di quantificare la modificazione degli indici presi in considerazione, la procedura standard consiste nel sottoporre in primo luogo il partecipante a una sessione di registrazione degli indici a riposo (*baseline*), poi al vero e proprio test (*fase sperimentale*), per analizzare la latenza e l'ampiezza del segnale (e quindi della risposta fisiologica) e poi ad una sessione post-test (*fase di recupero*) per analizzare i tempi e la modalità con cui l'indice d'interesse torna ai suoi livelli iniziali.

Tipicamente, i test di attivazione vengono suddivisi in quattro categorie in base alla sfera processuale elicitata dal test stesso:

- *Test cognitivi*, che richiedono *in primis* il coinvolgimento delle funzioni esecutive. I più utilizzati in letteratura sono prove di calcolo mentale, come il *descending subtraction test* (in cui è richiesto di sottrarre al primo numero dato un secondo numero e di procedere progressivamente sottraendo al risultato il secondo numero, si veda ad esempio Seyler et al., 2003), risoluzione di problemi, come il test della *torre di Hanoi* (in cui è richiesto di spostare dei dischi di diametro crescente su un altro piolo rispettando delle regole di posizionamento, si veda ad esempio Ahonniska et al., 2000), prove di memoria (ad esempio verbale, in cui si richiede di memorizzare parole o frasi, o visuospatiale, dove è richiesto di memorizzare figure o il collocamento nello spazio di figure o simboli), prove di attenzione e inibizione, come lo *stroop test* (dove sono presentati i nomi dei colori scritti con inchiostro il cui colore è congruente o meno al nome del colore stesso, e il compito richiede di indicare il colore dell'inchiostro ignorando il significato della parola visualizzata, si veda ad esempio Siegrist, 1997);
- *Test emozionali*, dove si cerca di elicitare non solo un'attivazione emozionale in termini di *arousal* ma anche di *valenza* (positiva o negativa). I tipici esempi di test emozionali sono l'*imagery* (in cui viene di solito proposto uno *script* di una situazione e si richiede di immaginarla mentalmente con la maggior ricchezza di dettagli possibili, si veda ad esempio Bigham et al., 2014) e la visione passiva di videoclip, suoni, immagini (manipolate per elicitare ad esempio paura, rabbia, disgusto, eccitazione sessuale, reazione neutra etc., si veda ad esempio Feng et al., 2014);
- *Test psicosociali*, dove si sottopone l'individuo a una prestazione sociale, ad esempio una situazione competitiva, di interazione con un altro individuo o di

parlare in pubblico (ad esempio nel noto *Trier social stress test*, si veda ad esempio Allen et al., 2017);

- *Test fisici*, che comportano una mirata attivazione autonoma (e motoria). Esempi sono test di iperventilazione (dove si richiede di respirare con una frequenza più veloce di quella a riposo, si veda ad esempio Previtali, 1997) o il *cold pressor test* (l'individuo pone la mano in una vaschetta di acqua molto fredda, si veda ad esempio Lovallo, 1975).

La scelta degli indici e dei compiti a cui sottoporre i partecipanti dipende dal tipo di processo che si vuole indagare. Per quanto riguarda la relazione cuore-cervello, quando si tratta di studi che includono test di attivazione nel loro disegno sperimentale, bisogna considerare che il compito selezionato deve essere compatibile con la strumentazione della registrazione dell'attività cardiaca, tipicamente registrata con elettrocardiogramma (che richiede almeno tre elettrodi da apporre sul busto) o fotopletismografo (che sfrutta un sensore a pinza da apporre di solito sul dito della mano) e la registrazione dell'attività cerebrale, tramite tecniche di *neuroimaging*, come ad esempio la fMRI, o l'EEG.

### **2.1.1 Studi di neuroimaging e compiti di attivazione (*Stress Test*)**

Per *neuroimaging* si intende un insieme di tecniche che permette la visualizzazione *in vivo* dell'anatomia e delle funzioni del sistema nervoso: grazie a rilevazioni più o meno invasive, è possibile ricostruire una serie di immagini bidimensionali che riproducono la struttura (*neuroimaging strutturale*) e i pattern di attivazione (*neuroimaging funzionale*) dei tessuti nervosi.

La visualizzazione dei tessuti organici è possibile ad esempio grazie all'esposizione dell'individuo ai raggi X (come nella *Computed Tomography*, CT) o di campi magnetici (come nella *Magnetic Resonance*, MR; per una rassegna approfondita, si veda ad esempio Fulham, 2004). In base a come e quanto assorbono i raggi o rispondono ai campi magnetici, i tessuti di diversa composizione densità e grandezza possono essere mappati.

La rilevazione dell'aspetto funzionale del SNC, ovvero il grado di attivazione di determinate aree e tessuti, può essere eseguita analizzando il metabolismo delle cellule che compongono tali tessuti. Generalmente tali tecniche di *neuroimaging* vengono utilizzate nella ricerca psicologica e neuroscientifica per valutare quali aree sono maggiormente attive durante un compito che elicit determinati processi (ad esempio inibizione, *problem solving*, processi di regolazione emozionale) al fine di evidenziare la relazione tra aree cerebrali e tali processi. È inoltre interessante valutare l'attivazione differenziale delle aree e vie nervose in risposta a un elevato *arousal* fisiologico rispetto a ridotto *arousal* fisiologico e in risposta a stati emotivi positivi e negativi rispetto ad uno stato neutro, tutti stati che possono essere indotti sperimentalmente ad esempio tramite la somministrazione di compiti di attivazione emozionale.

Tra le tecniche funzionali di *neuroimaging*, una delle più note è la risonanza magnetica funzionale (*functional Magnetic Resonance*, fMRI) che permette di visualizzare su monitor la risposta emodinamica, ovvero la variazione dei livelli di ossigeno nel sangue; tale risposta è correlata all'attività cellulare (nel *neuroimaging* l'attività dei neuroni), poiché più le cellule sono attive, più ossigeno verrà a loro trasportato attraverso il sangue, per garantirne il corretto funzionamento. Esponendo quindi l'individuo a un campo magnetico, viene restituito in risposta dallo *scan* un

segnale che fornisce informazioni sul flusso di sangue con maggior concentrazione di ossigeno (segnale BOLD, *Blood Oxygenation Level Dependent*): risalendo alla posizione di tale dirottamento del flusso di sangue, si evidenziano le aree e tessuti più attivi (Amaro & Barker, 2006). Si sottolinea quindi che si tratta di un metodo indiretto per visualizzare quali aree aumentano la loro attività durante un compito. Alcuni limiti della fMRI sono la bassa risoluzione temporale (ovvero è presente uno scarto di qualche secondo tra l'attività fisiologica registrata e la sua visualizzazione bidimensionale su computer) a fronte però di una buona risoluzione spaziale (ovvero di capacità di rilevare l'attività in porzioni molto piccole del cervello), la complessità e il costo dell'apparecchiatura richiesta, e la natura indiretta della rilevazione: si deduce l'attivazione delle aree sulla base del loro fabbisogno di ossigeno nel sangue che quindi viene dirottato verso quei distretti cellulari, ma non si registra l'effettivo consumo metabolico di esse (Logothetis, 2008). Nonostante ciò, rimane uno degli strumenti più utilizzati per localizzare le aree neurali che sottendono determinate funzioni cognitive.

In un lavoro di Critchley e collaboratori (Critchley, 2003), i partecipanti venivano sottoposti all'fMRI durante l'esecuzione del *N-back task* (un compito cognitivo di *Working Memory* dove il partecipante visualizza numeri o lettere e a ogni nuova presentazione deve rievocare l'item presentato *n* volte prima, ad esempio la lettera/numero subito precedente a quella sullo schermo nel caso dell'*1-back*, la lettera/numero presentati due volte prima nel caso del *2-back*) e dell'*isometric handgrip* (compito fisico in cui il partecipante stringe per alcuni secondi con la massima pressione possibile un trasduttore che tiene nella mano). Durante lo svolgimento dei compiti, venivano registrate la frequenza cardiaca e l'HRV con l'Elettrocardiogramma (ECG). Dalle analisi condotte si osserva che un indice dell'HRV, specificamente la *Low*

*Frequency* dell'HRV (LF-HRV), che secondo alcuni autori sembra essere strettamente associata all'attività simpatica sul cuore, risultava associata all'attivazione della porzione dorsale dell'ACC durante i due compiti (sia aritmetici sia fisici per aumentare l'*arousal*). Quindi tanto si registrava un aumento dell'attività simpatica, tanto più si attivava l'ACC dorsale al fine di regolare l'*arousal* cardiaco per far fronte alla situazione stressante.

Un'altra tecnica di neuroimaging funzionale è la tomografia a emissione di positroni (*Positron Emission Tomography*, PET): iniettando nell'individuo una sostanza organica (come glucosio, acqua ma anche neurotrasmettitori) marcata da un radioisotopo (ad esempio  $^{18}\text{F}$  o  $^{15}\text{O}$ ), si può tracciare la sostanza stessa in modo da visualizzare quali cellule la captano. Grazie alla PET si è in grado di rilevare il metabolismo glicolitico, il flusso ematico, il metabolismo dei neurotrasmettitori (essenziali nella trasmissione sinaptica tra un neurone e l'altro), risultando quindi uno strumento estremamente utile per evidenziare l'attività cellulare di interesse con un'ottima risoluzione spaziale, a scapito di quella temporale (Critchley et al., 2011; Vallar & Papagno, 2018).

In uno studio di Lane e collaboratori (Lane et al., 2009) veniva adottata la PET (con iniezione di acqua legata al radiotracciante  $^{15}\text{O}$ ) su partecipanti donne al fine di visionare le aree cerebrali che si associano all'*High Frequency* (HF) dell'HRV (che riflette maggiormente l'attivazione cardiovagale) durante differenti stati emozionali. I tre stati indagati erano tristezza, felicità e disgusto (e uno stato di emotività neutra per avere una condizione di *controllo*), elicitati da diversi videoclip. La visione passiva di video permette di analizzare la covariazione di attivazione neurale e HRV non solo in termini di *arousal* ma anche di valenza e coinvolgendo processi emotivi di base senza

un'eccessiva mobilitazione delle risorse da parte dei circuiti neurali dell'individuo. I risultati della ricerca mostrano che c'è una covariazione indipendente dall'induzione emotiva tramite i videoclip tra l'HF-HRV e il flusso ematico cerebrale regionale (*regional Cerebral Blood Flow*, rCBFB, misura valida per osservare come si modifichi l'apporto di sangue in un'area specifica durante un compito) nella corteccia prefrontale mediale, giro frontale superiore, corteccie parietali bilaterali. Tale covariazione suggerisce un ruolo di queste strutture nell'attivazione cardiovascolare, per la regolazione del tono cardiaco di base dell'individuo (sia in condizione di neutralità sia di attivazione emozionale). Invece, si osserva una correlazione positiva dipendente dall'induzione emotiva tra l'HF-HRV e il rCBFB nel talamo, nucleo caudato (entrambe strutture diencefaliche), la cui attivazione è interpretata dagli autori come un tentativo di queste strutture di ridurre l'*arousal* inibendo i circuiti motori sottocorticali, e la stessa correlazione positiva emerge nell'insula, struttura essenziale per l'integrazione delle rappresentazioni visceromotorie, e nel PAG (quest'ultimo dato da prendere con cautela poiché la PET è meno adeguata per visualizzare le strutture del tronco encefalico).

Come già accennato, il limite più evidente di questo insieme di tecniche è generalmente la risoluzione temporale: i vari segnali a partire dai quali si può ricostruire l'attività cerebrale possono essere restituiti con diversi secondi di ritardo, laddove gli impulsi nervosi vengono emessi in pochi millisecondi. Inoltre, per quanto riguarda le tecniche che sfruttano la risposta emodinamica per individuare le aree più attive, si ricorda che il flusso di sangue può variare anche per altri motivi, slegati dalla richiesta di ossigeno dei singoli neuroni; ad esempio quando nell'aria respirata c'è una maggior concentrazione di CO<sub>2</sub> si osserva un effetto globale di vasodilatazione e maggior flusso

ematico nei vasi (Critchley et al., 2011b). Una tecnica che ovvia al problema della risoluzione temporale e che permette la visualizzazione dell'attività cerebrale è l'EEG.

### **2.1.2 Studi con EEG e compiti di attivazione (*stress test*)**

L'Elettroencefalogramma (EEG) è una misura elettrofisiologica che grazie ad elettrodi collocati sullo scalpo è in grado di rilevare l'attività elettrica corticale prodotta dai neuroni. Per via della resistenza dello scalpo stesso al segnale, tipicamente è soprattutto l'attività dei neuroni più vicini alla superficie (ovvero quelli che compongono la neocorteccia) ad essere rilevata (esistono in letteratura numerosissime rassegne che descrivono l'EEG e i segnali da esso estraibili, si veda ad esempio: Müller-Putz, 2020)

Il sistema ad oggi più utilizzato internazionalmente per posizionare gli elettrodi in una conformazione che raccolga il segnale utile è il sistema 10-20 (Jasper, 1958); prendendo in riferimento la distanza tra *nasion* e *inion* (ossa che si trovano rispettivamente all'altezza del naso e della nuca) e la distanza inter-auricolare come fossero degli "assi centrali", gli elettrodi si collocano a distanze regolari (10%-20%-20%-20%-20%-10%) su una griglia individuata a partire dai succitati "assi".

Uno dei segnali che si può estrarre con questa strumentazione è l'EEG grezzo (o *spontaneous EEG*), ovvero l'attività costantemente presente in un individuo vivente. In un cervello senza problematiche organiche o funzionali, in stato di veglia, l'ampiezza (da picco a picco) del segnale generalmente resta sotto i 75  $\mu$ V, mentre la frequenza sotto i 40 Hz, anche se frequenze più elevate possono raggiungere gli 80-100 Hz. Questo range di frequenza viene suddiviso in range più piccoli, a cui è associato un significato funzionale; essi vengono generalmente chiamati *ritmi cerebrali* [*ibidem*] e sono i seguenti:

- Ritmo *delta* (1-4 Hz) che tipicamente emerge durante gli stadi di sonno profondo. È anche associato allo stato comatoso, e nel caso di lesioni cerebrali appare preponderante nell'area deficitaria anche durante la veglia.
- Ritmo *theta* (4-8 Hz), che quando generalizzato è tipico di alcune fasi del sonno (Adamantidis et al., 2019), mentre quando più localizzato, si associa ad elaborazione cognitiva, come il caso dell'ippocampo e consolidamento mnestico (si veda ad esempio Rajan et al., 2021).
- Ritmo *alfa* (frequenza 8-13 Hz), indica tipicamente uno stato di veglia rilassata in adulti sani. La sotto-banda *alfa bassa* (8-10 Hz) appare, soprattutto in aree occipitali, anche quando si chiudono gli occhi e ci si sta per addormentare. La sotto-banda *alfa alta* (10-13 Hz) sembra tipica di altri processi, come ad esempio preparazione motoria (Pfurtscheller et al., 2000) in aree pre- e post-centrali (cortecce sensorimotorie),
- Ritmo *beta* (13-30 Hz), tipicamente relato a stati mentali come concentrazione attiva e vigilanza, in generale riflette l'attivazione corticale delle aree che lo presentano, è un indice di elaborazione cognitiva e coinvolgimento in un compito (Pfurtscheller, 1999).
- Ritmo *gamma* (80 Hz-100/200 Hz), sembra essere associato ad attività più complesse e specifiche, come ad esempio all'attività d'integrazione di differenti aspetti degli stimoli al fine di costruire una rappresentazione unica e coesa (Hughes, 2008). Sembra inoltre coinvolto in diversi processi uditivi e visivi, come il riconoscimento di pattern (Martinovic & Busch, 2011). Ancora oggi però non è chiaro se il ritmo *gamma* sia coinvolto solo in processi cognitivi specifici o rifletta in certi casi anche una più generale e molto elevata attivazione

che si manifesta in presenza di compiti particolarmente complessi (Fernandez-Ruiz et al., 2023).

Tenendo presente qual è il tipo di processo che si vuole indagare e il livello di *arousal* che si vuole indurre ai partecipanti, l'ipotesi sperimentale si concentrerà su uno o più ritmi cerebrali.

Ad esempio, in uno studio di Valenza et al. (2016), 22 partecipanti sani venivano esposti a immagini categorizzate per valenza (positiva, negativa e neutra) e *arousal* (ovvero livello di attivazione, più o meno alto), selezionate dall'*International Affective Picture System* (IAPS; Lang & Bradley, 2007). Durante il compito di visione passiva, venivano registrati l'ECG e l'EEG, con particolare attenzione alla corrispondenza temporale tra le variazioni degli intervalli interbattito, ovvero l'HRV, e l'analisi spettrale dell'attività theta. Gli autori hanno osservato, in particolar modo, che la corrispondenza temporale HRV-theta è più evidente soprattutto nelle aree prefrontali e parietali in condizioni di *arousal* intermedio e di emozioni positive rispetto alle negative; tanto più aumentava l'HRV (precisamente la HF-HRV, che riflette una prevalenza parasimpatica) tanto era maggiore lo spettro di potenza della banda theta localizzata. Inoltre gli autori hanno osservato un'associazione tra la componente LF-HRV e l'attività theta delle aree temporali sinistre. Questo studio evidenzia come un'attivazione dei lobi prefrontali sia coinvolta soprattutto nella regolazione sul cuore tramite il parasimpatico, la cui azione porta alla riduzione della frequenza cardiaca, e ciò in concomitanza di uno stato di affettività positiva, mentre le aree temporali sinistre sembrano più coinvolte nell'aumento dell'attività simpatica sul cuore. In questo studio infine, l'attività theta frontale sembra essere un indice dell'attivazione cerebrale (di alcune aree del CAN) per la regolazione cardiaca.

Un esperimento di Catrambone et al. (2019) ha indagato l'interazione tra l'HRV e lo spettro di potenza dell'attività EEG (dal ritmo delta al ritmo gamma, con particolare attenzione per i ritmi theta, alfa e beta), sottoponendo i partecipanti al *cold-pressor test* (che richiedeva di porre la propria mano per 3 minuti in un secchio di acqua gelida tra 0°C e 4°C). Il modello utilizzato vuole sottolineare come l'attività corticale desincronizzata (ovvero i ritmi cerebrali dalla frequenza più alta, cioè beta e gamma) o sincronizzata (ritmi dalla frequenza più bassa) modulino l'effetto che l'attività simpatica e parasimpatica hanno nel modificare l'HRV e viceversa. Per indagare ciò, gli autori analizzano l'appaiamento tra ognuno dei ritmi cerebrali con la presenza delle HF-HRV e LF-HRV in entrambe le direzioni (*da-cervello-a-cuore* e *da-cuore-a-cervello*). Dalle analisi dei dati, emergeva nei primi 30 secondi un maggior appaiamento *da-cervello-a-cuore* dei ritmi theta e alfa nelle aree prefrontali e frontali destre, e del ritmo beta nella linea mediana dei lobi frontali, con l'HF-HRV. Invece risultava minore l'appaiamento *da-cuore-a-cervello* tra l'HRV (sia HF sia LF) e tutti i ritmi cerebrali nelle aree centrali fronto-parietali (specialmente somatomotorie) nei primi 60s. Dopo questo lasso di tempo, questo appaiamento *da-cuore-a-cervello* sembrava incrementare, e si osservava una correlazione tra l'attività cerebrale sincronizzata e l'HRV nelle aree prefrontali e nelle corteccie frontali mediali. Riassumendo, ciò che gli autori hanno osservato è che stimolando il SNA (tramite il *cold pressor test*) aumentava l'attività regolatoria delle corteccie (prefrontali e parietali) sul cuore, e in un primo momento sono principalmente le corteccie ad avviare un'azione regolatoria sul cuore, mentre l'attivazione dei SNS e SNP, oltre a trasmettere l'informazione, di per sé influisce poco su questo meccanismo (ovvero si attivano principalmente le vie *efferenti*). Successivamente (a circa 60 s), l'influenza che il SNA ha nella regolazione delle corteccie sul cuore aumenta, grazie anche all'incremento della frequenza di scarica dei barocettori (recettori che si attivano

a fronte di variazioni della pressione arteriosa), che attraverso i nervi vago e glossofaringeo, contattano alcuni centri bulbari, come i centri cardioinibitori, che tramite le vie discendenti (del SNA) provocano una vasodilatazione e un rallentamento della frequenza cardiaca. Questo è l'effetto *omeostatico* dei barocettori; il loro effetto *extraomeostatico* invece consiste nel provocare una sincronizzazione a livello corticale (ovvero la prevalenza a livello centrale dei ritmi dalla frequenza più bassa), mentre una riduzione dell'attività di scarica dei barocettori sarebbe associata a desincronizzazione corticale (facilitazione corticale; Elbert et al., 1988). Concludendo, emerge anche che l'azione afferente (dal cuore al SNC) è associata specialmente alle variazioni dell'attività delta e theta, mentre l'azione efferente (dal SNC al cuore) è associata soprattutto alle variazioni di attività theta, alfa, beta; si osserva quindi un particolare coinvolgimento della theta (specie frontale) nella regolazione cardiaca.

Un altro insieme di segnali che si possono estrarre dall'EEG sono i *Potenziali Evocati* (*Evoked Potentials*, EPs). Tra questi, alcuni sono *time-locked* (ovvero temporalmente coincidenti o subito conseguenti) con la presentazione di determinati stimoli, e si definiscono *Potenziali Evento-Relati* (*Event Related Potentials*, ERPs), oscillazioni positive o negative generalmente di pochi millisecondi in relazione all'elaborazione di particolari stimoli (es. volti, parole etc.) presentati con particolari modalità (es. visiva o uditiva ecc.) durante particolari compiti e situazioni (come stimoli inconsueti o incongruenti rispetto agli altri). Dal punto di vista tecnico la loro individuazione richiede una reiterata presentazione degli stessi stimoli, al fine di fare la media dei picchi di attività EEG concomitante alla presentazione di questi stimoli (processo noto come *Averaging*), al fine di accertare il legame temporale tra stimolo e oscillazione EEG osservata. Un esempio di ERP è la P300, onda positiva con più

componenti che si presenta a circa 300 ms dalla presentazione di uno stimolo rilevante per il compito, e quindi atteso, ma deviante o poco frequente (P3b, componente parietocentrale), o diverso rispetto a quelli presentati precedentemente e saliente poiché discrepante e inatteso (P3a, componente frontocentrale, i cui generatori sembrano essere principalmente l'insula e l'ACC). In generale, l'ampiezza della P300 sembra essere maggiore quando gli stimoli sono più salienti per l'individuo, inattesi e discriminabili rispetto al contesto (per una trattazione approfondita, si veda Linden, 2005). È interessante notare che la P300, alla presentazione di uno stimolo *feedback* (uno stimolo che ad esempio ci indichi se abbiamo svolto correttamente o meno un compito), correla positivamente con la frequenza cardiaca istantanea: tanto la P300 si riduce di ampiezza, tanto la frequenza cardiaca decelera dopo circa 4 s. Tale fenomeno viene chiamato N300H o N300\_4 (Mueller et al., 2010) e può essere interpretato come una globale riduzione della reattività del corpo (la P300 riflette un'elaborazione a livello centrale, la frequenza cardiaca invece una reattività a livello periferico) a fronte di uno stimolo quando questo non è più inatteso o saliente.

Panitz et al. (2013) si sono concentrati proprio sul fenomeno N300H per indagare la relazione cuore-cervello. Hanno sottoposto i partecipanti ad un *Gambling Task*, il cui obiettivo era indovinare se, rispetto alla cifra sulla carta da gioco presente sullo schermo, la carta coperta avrebbe celato un numero inferiore o superiore, e, in base alla risposta data premendo un pulsante, si perdeva o vinceva denaro (0, 10, 50 cent). Inoltre, un *feedback* compariva sullo schermo dopo che il partecipante aveva "scommesso" per segnalare se la risposta era corretta o meno (la carta coperta infatti non veniva mostrata). Nello stesso momento si analizzava il tracciato EEG dei partecipanti, con particolare attenzione alla P300 e alla FRN (*Feedback-related*

*Negativity*, un potenziale negativo sensibile alla valenza dei *feedback* ricevuti) ed ECG. In questo studio è stato incluso un *Gambling Task* poiché la P300 viene elicitata dagli stimoli *feedback*, ed è tanto più ampia quanto lo stimolo è processato come importante per l'individuo; in questo caso, tanto maggiore era la quantità della vincita o della perdita, tanto più il *feedback* era recepito come saliente per il partecipante. Gli autori hanno confermato il fenomeno N300H: l'attività EEG centrale a 300 ms correlava negativamente con la frequenza cardiaca a 4 s. e inoltre non era tanto il vincere o perdere di per sé a modificare l'ampiezza della P300 quanto la quantità di denaro acquisita o meno. Questo studio in particolare evidenzia la correlazione tra il fenomeno N300H e l'attivazione dell'insula sinistra, più che l'ACC, suggerendo che nonostante quest'ultimo sia il principale generatore della P300, quando essa è elicitata da un *feedback* di vincita o perdita in un *Gambling Task*, sia maggiormente l'insula ad essere coinvolta nell'elaborazione dello stimolo e nell'accoppiamento tra attività cardiaca e cerebrale.

L'uso di EEG è particolarmente indicato in quanto la sua risoluzione temporale è piuttosto buona: eventi cerebrali vengono colti dalla strumentazione e visualizzati su schermo in pochi millisecondi, senza grandi tempi di latenza (come accade invece per fMRI o PET), vantaggio che lo rende uno strumento particolarmente indicato per lo studio dell'attività cerebrale e il suo accoppiamento con altre attività fisiologiche, come appunto quella elettrocardiografica. Per contro, rispetto alle tecniche di *neuroimaging*, la risoluzione spaziale, e quindi la precisione nella localizzazione delle sorgenti del segnale, è inferiore; l'EEG infatti permette la localizzazione dell'attività di porzioni ed aree medio-grandi del cervello.

Gli *stress test* si rivelano degli ottimi strumenti per elicitare una reazione fisiologica rilevabile nell'individuo, ma non esplicitano il coinvolgimento della consapevolezza o meno del partecipante nella sua reazione e modificazione autonoma, aspetto interessante nello studio della relazione cuore-cervello al fine di poter analizzare come il CAN si attivi in maniera differenziale sulla base di una miglior o peggior sensibilità autonoma personale dell'individuo. Una metodologia piuttosto utile per indagare tale processo è l'introduzione di compiti che inducano il partecipante a rivolgere l'attenzione sulla propria attività endogena.

## **2.2 Studi con compiti di attenzione sull'attività cardiaca**

I compiti di attenzione sull'attività fisiologica permettono di indagare l'*interoceptive awareness* (letteralmente, "consapevolezza enterocettiva"), ovvero l'abilità di percepire coscientemente i cambiamenti fisiologici del corpo, abilità che si manifesta con elevate differenze interindividuali (Jones, 1994).

Tali compiti possono richiedere al partecipante di focalizzarsi sugli stati di attivazione-deattivazione di una parte del corpo (ad esempio tensione-rilassamento muscolare) o sui diversi stati in cui essa si può trovare (come livelli elevati o ridotti della frequenza cardiaca) e di cercare di discriminarli, o anche di cercare di individuare se una specifica attività fisiologica è coerente o sincrona con degli stimoli presentati (ad esempio l'individuazione della sincronicità della frequenza cardiaca con una serie di toni presentati). Mentre si sottopongono i partecipanti a compiti di attenzione enterocettiva, è possibile analizzare le aree cerebrali coinvolte nei processi enterocettivi e autonomi come la modulazione dell'attività cardiaca (influenza *top-down*). In questi studi torna utile l'utilizzo del *Neuroimaging*, ed è possibile anche analizzare le

modificazioni dell'attività cerebrale dovute alla ricezione dell'informazione cardiaca, e che quindi riflettono l'elaborazione enterocettiva della propria attività cardiaca (influenza *bottom-up*); per questo secondo scopo, si rivela particolarmente utile l'analisi EEG ed ERP, in particolare dell'*Heart Evoked Potential* (HEP), descritto in seguito. I processi cognitivi che influenzano la percezione autonoma comprendono ad esempio le Funzioni Esecutive, la Working Memory, la regolazione emozionale e *decision making* (Werner; 2009).

### **2.2.1 Studi di neuroimaging e compiti di attenzione sull'attività cardiaca**

Un tipo di compito di attenzione sull'attività cardiaca è l'*heartbeat perception* task, che consiste nel contare i propri battuti cardiaci (le onde R dell'ECG) in una data finestra temporale senza tenere traccia delle pulsazioni toccandosi parti del corpo come il polso o il collo. Schandry (1981) evidenziò come alcuni individui venivano classificati come *good perceivers* (il numero di battiti da questi riferito si avvicinava di molto al numero di battiti rilevati con l'ECG) rispetto ad altri, meno bravi nel compito, e i primi ottenevano punteggi più alti nei questionari self-report dell'*ansia di tratto* (tendenza a rispondere alle stimolazioni ambientali e a esperire più frequentemente stati d'ansia) rispetto ai secondi.

Pollatos et al. (2007) hanno osservato, analizzando il segnale BOLD dell'fMRI, che durante il compito di *heartbeat perception* le cortecce più attive risultano essere, oltre ad alcune strutture parietali, la corteccia frontale mediale (mPFC), la corteccia cingolata, e l'insula destra, la più attiva in assoluto. Ancora una volta, si tratta di strutture del CAN con un ruolo cardine nella rappresentazione somatica degli stati enterocettivi. Inoltre, nello stesso studio gli autori osservano che queste sono le stesse strutture attivate durante l'aumento dell'*arousal* cardiaco (indotto da esercizio fisico),

evidenziando che l'attivazione di tali strutture e l'attivazione cardiaca si modificano reciprocamente sia con influenze *top-down* che *bottom-up*.

Un altro compito di attenzione sull'attività cardiaca è l'*heartbeat discrimination task* (Whitehead et al., 1977): il partecipante ode una serie di toni in una data finestra temporale, manipolati al fine di renderli perfettamente sincroni alla frequenza cardiaca del partecipante stesso (rilevata tramite ECG) oppure non sincroni (ad esempio ciascun tono viene presentato con 500 ms di ritardo rispetto all'onda R sull'ECG). Questo compito non è di enterocezione pura, in quanto è coinvolta anche l'attenzione esteroceettiva (udito). Anche in questo caso, alcune persone, per via delle differenze interindividuali (complici anche età, sesso, fitness fisica e percentuale di grasso corporeo) risultano più "consapevoli visceralmente", e sembrerebbe che tale abilità si associ all'esperire con maggior intensità i propri stati emotivi (Ferguson & Katkin, 1996).

Critchley et al. (2004) hanno sottoposto i partecipanti all'*heartbeat discrimination task* e ad un compito puramente enteroceettivo (giudizio sulla qualità di suono dei toni, presentati comunque in maniera sincrona o meno con l'onda R dell'ECG) come compito di *controllo*, a questionari che indagano il tono emotivo (sintomi d'ansia con l'*Hamilton anxiety scale*, depressivi con il *Beck Depression Inventory*) e alla fMRI per analizzare l'attività cerebrale. Inoltre, usando la *voxel-based morphometry*, gli autori hanno indagato anche differenze strutturali nel volume della sostanza grigia cerebrale (per una trattazione approfondita, si veda Ashburner & Friston, 2001). Per quanto concerne l'attività fMRI, dai risultati si osservava un'elevata attività bilaterale della corteccia somatosensoriale, corteccia frontale inferiore, ACC e insula anteriore destra soprattutto durante il compito enteroceettivo, e tanto più elevata era

l'accuratezza nel compito, maggiore era l'attivazione delle aree succitate (principalmente dell'insula destra). La sola variabile "desincronizzazione tra toni e frequenza cardiaca" di per sé non produceva effetti significativi, ma risultava in interazione con la tipologia di attenzione: si osservava una maggior attivazione delle aree succitate e del lobo parietale nei *trial* asincroni rispetto ai *trial* sincroni del task enterocettivo, ma non c'era differenza significativa in termini di attivazione cerebrale tra i diversi *trial* del task esterocettivo, risultato che suggerisce che tali aree (specialmente l'insula) si attivano maggiormente quando si rivolge l'attenzione sulla sincronia o meno tra toni e frequenza cardiaca (e quindi processi attentivi enterocettivi). Per quanto riguarda i sintomi *self-report*, la presenza di sintomi ansiosi o depressivi (se pur in nessun partecipante raggiungevano la soglia clinica) erano associati positivamente con l'accuratezza enterocettiva rispetto a quella esterocettiva, e principalmente i sintomi d'ansia si associavano all'attività (media) dell'insula anteriore. Infine, la *voxel-based morphometry* rilevava un volume leggermente superiore nell'insula anteriore destra, nella corteccia orbitofrontale e nel cervelletto mediale associato a una migliore prestazione enterocettiva. Come precedentemente accennato, tali aree del CAN si attivano maggiormente per i processi attentivi autonomi, e l'attivazione di tali aree, legata ad una miglior accuratezza nel compito, sembra legata anche al riferire maggiori sintomi d'ansia e depressivi, suggerendo che più elevata attenzione nei confronti dei nostri stati interni si riverberi anche nella maggior attenzione ai propri sintomi (l'ansia soprattutto ha spesso una forte e verbalizzabile componente fisiologica).

L'uso della fMRI è limitato, oltre dalla già citata minor risoluzione temporale rispetto ad altre tecniche, anche dalla rumorosità dello *scan* entro il quale vengono

inseriti gli individui, rendendo essa una non irrilevante fonte di disturbo per gli esperimenti di concentrazione, attenzione e percezione sia entero- che estero-cettiva. Per ovviare a tali criticità risulta perciò valido l'uso dell'EEG.

### **2.2.2 Studi con EEG e compiti di attenzione sull'attività cardiaca**

Per analizzare la relazione tra l'accuratezza enterocettiva cardiaca e il tracciato EEG, le tecniche maggiormente utilizzate prevedono la coregistrazione di ECG, EEG ed analisi degli ERPs. L'ERP su cui si pone l'accento è il potenziale evocato cardiaco (*Heart Evoked Potential*, HEP), ovvero un potenziale elettrico cerebrale elicitato dal battito cardiaco stesso che riflette la ricezione da parte del SNC dell'informazione cardiaca (si veda ad esempio Schandry et al., 1986). Il suo generatore sembra essere localizzato nelle aree frontali, rilevato principalmente dai siti centrali (Cz, C3, C4, posizionati in corrispondenza dei giri pre- e postcentrale), e la sua latenza (a partire dall'onda R del cuore) varia da 200 a 500 ms circa (Montoya et al., 1993; Coll et al., 2021).

Pollatos e Schandry (2005; 2010) hanno sottoposto in diversi studi i partecipanti all'*heartbeat perception task* (con *trial* che duravano 150, 130, 120 o 100 cicli cardiaci, identificati dall'ECG) durante la registrazione dell'EEG. Oltre a confermare la latenza e localizzazione dell'HEP, i due autori hanno rilevato che coloro la cui performance nel conteggio dei battiti era migliore (i *good perceivers*) esibivano un'ampiezza media dell'HEP superiore rispetto ai *poor perceivers*. Tale effetto risultava particolarmente evidente nei siti frontocentrali destri. Gli autori hanno discusso che tale localizzazione e picco di attività rifletterebbero la maggior attivazione nel compito di insula, ACC e corteccia somatosensoriale. Risulta interessante la lateralizzazione osservata a destra del picco di attività dell'HEP, che viene giustificata principalmente per via della posizione del cuore, centrale nel petto ma più orientato verso sinistra; come conseguenza di ciò la

ricezione del movimento meccanico del cuore da parte dei tessuti del torace è maggiore a sinistra, e quindi tale movimento meccanico viene recepito maggiormente dall'emisfero cerebrale a destra (per via delle proiezioni controlaterali del sistema nervoso periferico). Ciò che hanno speculato gli autori quindi è che principalmente l'insula destra risponda all'informazione cardiaca, e la sua maggior attivazione rifletta una più acuta percezione di tale informazione.

In una metanalisi (Coll et al., 2021b) che raccoglie 42 studi inerenti alla relazione tra HEP ed enterocezione (tramite somministrazione dell'*heartbeat perception task*), viene confermata la latenza del potenziale dai 200 ai 500 ms con picco di ampiezza nei 250 ms e la localizzazione frontocentrale. Inoltre, in questa metanalisi si sottolinea la relazione con i processi attentivi verso le sensazioni del corpo; l'ampiezza dell'HEP correla positivamente con l'*arousal* elicitato nei partecipanti (grazie a visione passiva di immagini emotigene o iniezione di cortisolo), rivelando quindi nei partecipanti una maggiore percezione del proprio stato di attivazione (cardiaco).

È chiaro quindi che lo studio degli ERPs, principalmente dell'HEP, aiuti a comprendere come il cervello elabori le informazioni cardiache (influenza *bottom-up*), proprio perché gli ERPs riflettono la ricezione e/o elaborazione di stimoli ed eventi precisi. Come accennato in precedenza, nonostante lo studio con l'EEG e gli ERPs si presti per indagare l'enterocezione cardiaca, l'HEP è quasi l'unico ERP analizzato estesamente con compiti di attenzione enterocettiva cardiaca in letteratura. Inoltre, come negli studi di attivazione emozionale si elicitava passivamente uno stato di attivazione cardiaca (al fine di analizzare come il SNC regola il cuore), così nei compiti di enterocezione cardiaca il partecipante si focalizza sulla propria attività cardiaca, ma nonostante sia sottoposto ad un compito (ad esempio contare), è attore "passivo" nei

confronti di tali modificazioni cardiache; ovvero deve solo riferire cosa riesce a percepire. Ancor più interessante per analizzare la relazione cuore-cervello, invece, è sottoporre i partecipanti ad un compito in cui essi stessi debbano attivamente modulare la propria attività cardiaca, ovvero compiti di autoregolazione cardiaca, al fine di comprendere come rispondono reciprocamente il SNC e il cuore l'uno alla modificazione dell'altro.

### **2.3 Studi su un compito di autoregolazione cardiaca: il *Biofeedback***

Un compito che permette a un individuo di modulare la propria attività fisiologica (definito come compito di *autoregolazione fisiologica*) è il compito di *Biofeedback* (BFB).

Il circuito del BFB si compone tipicamente di quattro parti: un'unità di misurazione, una di trasferimento dati, una di analisi dei dati e una di visualizzazione del *feedback* (Yu et al., 2018). Il primo step consiste nel registrare l'attività fisiologica d'interesse, ad esempio l'attività cardiaca (solitamente tramite ECG o fotopleitismo), tensione muscolare (tipicamente con elettromiogramma, EMG), conduttanza cutanea, temperatura e attività cerebrale (con EEG o con tecniche di *neuroimaging*; in entrambi i casi questo tipo di BFB viene definito *Neurofeedback*). Poiché ognuna di queste attività viene raccolta tramite dei sensori (elettrodi o trasduttori, o lo *scan* nel caso del poco comune *fMRI-Neurofeedback*) applicati sulla cute, si tratta di una tecnica non invasiva. Dopodiché il segnale viene filtrato e processato per poter essere visualizzato sottoforma di *feedback* esteroceettivo (tipicamente visivo o uditivo) sullo schermo. Tale *feedback* si modifica al variare dell'attività fisiologica in questione (ad esempio una bolla che sale e scende

all'aumentare e diminuire della frequenza cardiaca, o un tono che diventa più acuto o più grave all'aumentare o diminuire della tensione muscolare etc.), e compito del partecipante è trovare la propria strategia per modificare la propria attività fisiologica in base al *feedback*. Generalmente non vengono forniti suggerimenti sulla strategia da utilizzare, così da permettere all'individuo di trovare la propria personale.

Le strategie più utilizzate, stando ai dati raccolti in letteratura (Saha et al., 2015), sono i training di rilassamento, che possono includere strategie di respirazione, l'*imagery* e pensieri rilassanti o attivanti. Il BFB sfrutta il funzionamento del corpo per il quale la risposta emessa dall'organismo si "aggiusta" sulla base delle conseguenze che l'output prodotto ha generato. Queste conseguenze sono un vero e proprio *feedback* che portano il SNC a "correggere" la risposta o a riemetterla tale e quale (se le conseguenze sono elaborate come soddisfacenti). La visualizzazione di un *feedback* sullo schermo che varia contestualmente all'attività fisiologica faciliterebbe allora la restituzione del suddetto *feedback* fisiologico, e lo porterebbero a livello consapevole (Lehrer & Eddie, 2013).

L'uso del BFB è documentato in letteratura come trattamento per alcuni disturbi psicosomatici e psichiatrici: per citarne alcuni, incontinenza (BFB del pavimento pelvico, si veda ad esempio Glazer & Laine, 2006), cefalea tensiva (EMG BFB, si veda ad esempio Rains, 2008), disturbi temporomandibolari come il bruxismo (EMG BFB, si veda ad esempio Crider et al., 2005), alcuni sintomi di depressione, insonnia, ADHD (con il theta, alfa o beta *Neurofeedback* a seconda dei casi o con l'HRV-BFB; si vedano ad esempio Fernández-Alvarez et al., 2022; Lambert-Beaudet et al., 2021; Van Doren et al., 2019).

Per raggiungere dei benefici tramite l'utilizzo del BFB il numero di sedute può essere estremamente variabile a seconda della problematica presa in esame, ad esempio per quanto riguarda l'incontinenza, dalle 5 alle 10, per il *Neurofeedback* dell'attività alfa nell'ADHD anche 25-50 sedute [*ibidem*]. L'uso del BFB si basa su due principali meccanismi: (1) l'incremento della consapevolezza da parte dell'individuo verso un'attività fisiologica (ad esempio battito cardiaco o tensione muscolare del trapezio) e miglioramento della capacità di detezione e discriminazione dei diversi stati di tale attività (ad esempio un battito cardiaco molto elevato o una tensione del trapezio eccessiva), che normalmente passerebbero più o meno inosservati, e (2) capacità di trovare una strategia per modulare tale attività (ad esempio respirazione diaframmatica per indurre decelerazione cardiaca e *imagery* di scenari rilassanti per ridurre la tensione muscolare) per poi automatizzare tale comportamento quando avviene una variazione di tale attività fisiologica, per effetto di un apprendimento associativo.

### **2.3 Studi di neuroimaging e *Biofeedback* cardiaco**

Pochi sono gli studi che combinano le tecniche di neuroimaging e l'utilizzo del BFB per indagare i processi a carico del CAN e le modificazioni della sua attività in funzione del controllo volontario sulle variazioni fisiologiche del corpo.

Un esempio è lo studio di Jones et al. (2015) dove gli autori hanno sottoposto 15 partecipanti alla fMRI durante una seduta di BFB della frequenza cardiaca. Dentro lo *scan*, questi dovevano aumentare o ridurre la loro frequenza cardiaca (in base al tipo di *prompt* che appariva sullo schermo). In una condizione veniva presentato un *feedback* a forma di termometro in cui la temperatura aumentava facendolo diventare rosso e diminuiva colorandolo di blu contestualmente alle variazioni, rispettivamente incremento e decremento, della frequenza cardiaca (condizione *true*), in un'altra

condizione il *feedback* non era legato alla frequenza cardiaca e variava casualmente (condizione *false*) e nella terza condizione il *cue* non era presente. Ai partecipanti non veniva indicato come abbassare e aumentare la “temperatura” del termometro, ma veniva loro indicato che esso era connesso al loro battito cardiaco, e che un aumento della frequenza cardiaca era associato a un’attivazione fisiologica mentre una sua riduzione a uno stato di maggior rilassamento. Ciò che hanno osservato gli autori è che il tipo di condizione (*true, false, no feedback*) non influiva sulla prestazione dei partecipanti, che in media riuscivano a modulare la propria frequenza cardiaca come richiesto. Quando i partecipanti dovevano ridurre la loro frequenza cardiaca, si osserva una maggiore attivazione dell’amigdala destra, dell’insula anteriore destra, del nucleo caudato sinistro, del giro postcentrale sinistro (corteccia somatosensoriale) e dei nuclei del tronco encefalico a sinistra, mentre quando era richiesto ai partecipanti di ridurre il loro battito cardiaco, le aree più attive risultavano la corteccia prefrontale ventrolaterale e il lobulo inferiore destro (struttura dorsale del lobo parietale). Migliore era la performance, in termini di capacità di aumentare/ridurre efficacemente il battito cardiaco, maggiormente erano coinvolti la porzione subgenuale dell’ACC e la porzione ventrale del nucleo striato (un nucleo diencefalico subito sottostante al corpo calloso). Inoltre, le modificazioni nella respirazione correlavano positivamente con quelle della frequenza cardiaca e con l’attivazione dell’insula posteriore. Questo studio evidenzia la centralità delle aree del CAN per la regolazione cardiaca, ma aggiungendo un tassello estremamente interessante: non solo le aree sopracitate sono essenziali, come analizzato precedentemente in questo trattato, per l’enterocezione cardiaca, ma anche per il controllo volontario sulla modulazione del cuore. Critiche a questo studio sono il ridotto numero di partecipanti, l’utilizzo del BFB in una sola seduta (se pur gli individui che prendevano parte allo studio si sottoponevano a diversi *trial* durante l’esperimento).

Un importante contributo per l'analisi delle aree del CAN rilevanti nel controllo e modulazione cardiaca deriva dagli studi che, combinando la metodologia del BFB e la tecnologia *neuroimaging*, sottopongono i partecipanti a diverse sessioni di BFB per valutare possibili modificazioni nella connettività funzionale delle aree prese in esame (ovvero una maggior coattivazione delle aree e delle fibre che le connettono).

Schumann e collaboratori (2021) hanno richiesto a 24 partecipanti di sottoporsi a cinque sessioni di HRV BFB (quattro a casa, una in laboratorio) per otto settimane. Il training di HRV BFB consiste nel massimizzare la differenza tra i picchi più alti e più bassi della frequenza cardiaca. Sullo schermo veniva visualizzata una curva sinusoidale corrispondente alla propria frequenza cardiaca, e veniva chiesto di aumentarne nel tempo l'ampiezza. Il modo più efficace per riuscire nel compito era di inspirare quando la frequenza cardiaca aumentava (così da incrementarla ulteriormente) e di espirare profondamente subito dopo (così da ridurre la frequenza cardiaca). Un gruppo di controllo si sottoponeva invece a videogiochi *jump 'n' run* (videogiochi dove è richiesto di controllare un personaggio che conclude un percorso saltando degli ostacoli) al posto del training di BFB. I partecipanti erano monitorati con sessioni di fMRI (una prima dell'inizio della sessione di BFB e una subito successiva) al fine di valutare la connettività funzionale nello stato di riposo per valutare eventuali modificazioni dovute al training BFB. Oltre a un moderato effetto nell'aumento della HRV e riduzione della frequenza cardiaca di base nei partecipanti al termine delle otto settimane, l'effetto più rilevante in termini di modificazione funzionale cerebrale legato all'HRV BFB era che la corteccia prefrontale ventromediale risultava estremamente attiva per la modulazione dell'attività cardiaca, e grazie al training aumentava la sua connettività funzionale, specialmente con l'insula destra, amigdala destra, corteccia cingolata mediale (MCC) e

corteccia prefrontale dorso- e ventrolaterale, rispetto al gruppo di controllo. La corteccia frontale ventromediale (*ventromedial Prefrontal Cortex*, vmPFC) ha un ruolo centrale nella rappresentazione delle esperienze emotive e nella modulazione delle emozioni. È facile ipotizzare che un aumento della connettività della vmPFC con insula e corteccia cingolata porterebbe a “potenziare” il controllo nei processi di rappresentazione ed esperienza emotiva, e che l’incremento della connettività della vmPFC con cortecce prefrontali dorso- e ventrolaterali e amigdala invece incrementi l’effetto inibitorio delle cortecce prefrontali su quest’ultima, facendo emergere una miglior modulazione dei processi emotivi. Inoltre un aumento dell’HRV (e quindi della capacità della frequenza cardiaca di modificarsi nel tempo) è essa stessa associata a una miglior regolazione delle emozioni (si veda ad esempio Williams et al., 2015; 2017).

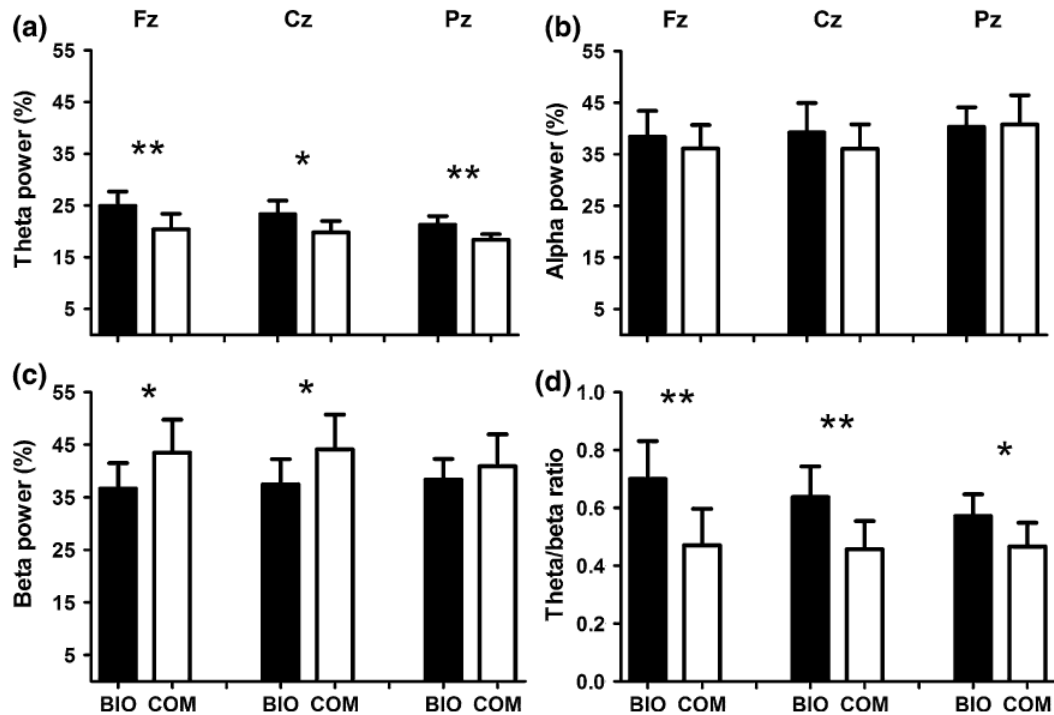
Questi studi permettono di visualizzare gli aspetti funzionali di alcune aree del CAN mentre i partecipanti sono sottoposti ad un compito in cui devono attivamente modificare la frequenza cardiaca. Aree come l’insula, ACC e MCC e soprattutto le cortecce prefrontali hanno un ruolo non solo nella rappresentazione e ricezione di informazioni cardiache e nella regolazione “automatica” e involontaria del cuore, ma anche nella modulazione volontaria e consapevole dell’organo. È importante ricordare che tali studi presentano un limite relativo alla bassa risoluzione temporale della fMRI (nell’arco di diversi secondi) nell’individuazione delle aree, a fronte di una moderata rapidità della frequenza cardiaca nel modificarsi (nell’arco di un secondo o meno). Le correlazioni tra le due attività (cerebrale e regolazione volontaria cardiaca) sono quindi possibili, ma l’uso di strumentazioni la cui risoluzione temporale è superiore, come l’EEG, potrebbero rivelarsi più indicate.

### **2.3.1 Studi di EEG e *Biofeedback* cardiaco**

L'utilizzo dell'EEG assieme al BFB ha un vantaggio di natura pratica: poiché la frequenza cardiaca la si misura con sensori (elettrodi se si utilizza l'ECG, trasduttore da apporre sul dito della mano o lobo dell'orecchio se si utilizza il fotopletismografo), inserire la cuffia EEG, ovvero un'altra misura elettrofisiologica, permette di scegliere un sistema di registrazione più compatto, senza passare per la costosa e ingombrante apparecchiatura della fMRI. L'EEG inoltre, come già sottolineato in precedenza, gode di una buona risoluzione temporale, che rende più precisa una potenziale associazione sull'asse temporale tra le bande di potenza del tracciato elettroencefalografico e le variazioni dell'ECG.

Prinsloo et al. (2013) hanno condotto uno studio in cui sottoponevano un gruppo di partecipanti all'HRV BFB in una singola sessione mentre un altro gruppo non riceveva nessun training. L'HRV era misurata a partire dall'ECG e anche tramite un dispositivo *mobile* tenuto nella mano, con un fotopletismografo incorporato; tale dispositivo presentava un'onda sinusoidale che fungeva da *feedback*. Durante la sessione veniva registrato l'EEG sui siti Fz, Cz e Pz con particolare attenzione alle bande theta, alfa e beta. Dai risultati è emerso che durante la sessione di BFB, rispetto al gruppo di controllo, i partecipanti sottoposti all'HRV BFB mostravano una ridotta attività beta frontale in favore di un'aumentata theta frontale e un rapporto theta/beta superiore, mentre non c'erano differenze significative per la banda alfa (si veda Figura 7). Un aumento dell'attività theta frontale diffusa è tipicamente associato all'aumento dell'attenzione enterocettiva e all'attivazione parasimpatica (si veda ad esempio Takahashi et al., 2005), e nei risultati di questo studio correla con i livelli di prestazione nel HRV BFB. L'aumento del rapporto theta/beta potrebbe inoltre suggerire la riduzione di sforzo cognitivo nella sessione di BFB. Gli autori commentano che questi

risultati sono in linea con studi che evidenziano come forme di meditazione e rilassamento aumentino il focus attentivo enterocettivo (ad esempio si veda Chan et al., 2008).



**Figura 7** Differenze nello spettro di potenza delle bande EEG prese in esame tra il gruppo sperimentale (in nero, BIO) e di controllo (in bianco, COM) per gli elettrodi Fz, Cz, Pz . a) banda theta: per tutti e tre gli elettrodi il gruppo sperimentale mostra una maggior presenza di onde theta; b) banda alfa: non ci sono differenze significative per nessuna degli elettrodi tra i due gruppi; c) banda beta: il gruppo sperimentale mostra una presenza di onde beta inferiore rispetto al gruppo di controllo negli elettrodi Fz e CZ ma non ci sono differenze significative per Pz e d) il rapporto theta/beta è maggiore per tutti e tre gli elettrodi nel gruppo sperimentale rispetto al gruppo di controllo. (Prinsloo et al., 2013)

In un altro studio 41 atleti maschi venivano suddivisi in un gruppo di controllo (*no training*) e in un gruppo sperimentale, che veniva sottoposto all'HRV BFB mentre veniva registrato l'EEG (Dziembowska et al., 2016). Dai risultati è emerso che, mentre Prinsloo e colleghi hanno trovato differenze tra gruppo sperimentale e di controllo

specialmente nelle onde theta e beta, Dziembowska e collaboratori hanno rilevato differenze anche nell'attività alfa. Nello specifico, oltre al miglioramento nell'HRV a seguito dell'intervento gli autori hanno osservato un incremento della banda theta frontale e alfa, entrambe interpretate come una miglior capacità di controllo del SNA.

Abukonna et al. (2013) hanno incluso la metodologia EEG e l'uso del BFB nel loro studio, ma chiedendo ai partecipanti del gruppo sperimentale di aumentare o diminuire la propria frequenza cardiaca in base a un ritmo generato dal computer, che poteva essere del 10% più lento (*Trial slow*) o più veloce (*Trial quick*) del loro reale battito. Inoltre i *trial* erano privi di *feedback*; il partecipante quindi doveva trovare la sua personale strategia per aumentare o diminuire il battito cardiaco senza visualizzare alcun *feedback* che li informasse delle modificazioni della loro frequenza cardiaca. L'HRV veniva analizzata nelle sue bande HF e LF al fine di valutare l'equilibrio simpatovagale. Analizzando i dati ottenuti, è emersa una buona capacità dei partecipanti di modulare la propria frequenza cardiaca in una direzione o nell'altra nonostante l'assenza di *feedback*; inoltre durante i *trial slow* si registrava un decremento dell'attività simpatica e della frequenza cardiaca in favore di un incremento dell'attività parasimpatica e dell'*HF-HRV* e dell'attività elettroencefalografica *low alfa* (8-10 Hz). Al contrario, durante i *trial quick*, si osservava un aumento della frequenza cardiaca e dell'attivazione simpatica concomitante all'aumento dell'attività *beta* e della LF-HRV a scapito dell'attività parasimpatica. Dalle analisi correlazionali è emerso inoltre che la HF-HRV correlava positivamente con l'attività *low alfa* mentre la LF-HRV correla negativamente con la *low alfa* nei siti parietali P3 e P4. Sui siti T8 e Cz si osservava invece una correlazione positiva tra lo spettro di potenza della banda *beta* e la LF-HRV e una correlazione negativa tra la banda *beta* e la HF-HRV. Ciò che quindi emerge è che

nelle zone parietali dorso-laterali una banda EEG dalla frequenza più bassa (low alfa, rispetto alla beta) si associ ad una regolazione parasimpatica più che simpatica; tale risultato potrebbe essere interpretato come un coinvolgimento delle aree parietali nel controllo consapevole del SNA, sia quando la frequenza cardiaca aumenta sia quando decrementa, e l'attività di tali aree si esprimerebbe con il ritmo *alfa* e con un controllo di *downregulation* (controllo che porta al decremento dell'attività), mentre per le aree temporali con il ritmo *beta* nel processo di *upregulation* (modulazione che porta all'incremento dell'attività).

Tutti gli studi analizzati corroborano quindi la tesi relativa alla centralità delle aree del CAN (soprattutto insula, ACC e corteccia prefrontale mediale) nella regolazione cardiaca. Diversi paradigmi permettono di visualizzare varie sfaccettature di tale legame: i compiti di attivazione emozionale evidenziano ad esempio come il controllo cardiaco da parte del CAN sia una risposta di regolazione per far fronte a stimoli e situazioni che portano all'aumento dell'*arousal* nell'individuo; i compiti di attenzione emozionale sottolineano invece come il cervello elabori l'informazione cardiaca (principalmente il battito) e come la sensibilità enterocettiva possa associarsi a stati emotivi più intensi (ansiosi); infine i compiti di autoregolazione cardiaca (in particolare di BFB) evidenziano l'esistenza di un controllo in parte volontario e consapevole del cervello sul cuore.

Bisogna evidenziare i limiti di tali ricerche; oltre i limiti intrinseci delle metodologie usate (come nel caso di fMRI e EEG), già discussi, si deve considerare che le aree del CAN maggiormente analizzate sono quelle neocorticali; solo in pochi studi si analizza infatti l'attivazione delle strutture diencefaliche (come l'amigdala) e ancora meno si concentrano su quelle del tronco encefalico. Ciò è dovuto principalmente al

fatto che mentre le strutture neocorticali si trovano sotto la superficie dello scalpo, le diencefaliche e il tronco encefalico sono situate più in profondità e sono richiesti strumenti più sofisticati per indagarle (in particolare per i nuclei del tronco encefalico). Inoltre, mentre diverse ricerche si concentrano nell'analizzare l'asse cuore-cervello quando l'individuo è esposto ad una situazione (*stress test* o direzionamento dell'attenzione verso il proprio corpo), poche si sono concentrate sullo studiare tale asse durante i compiti di autoregolazione consapevole. Proprio per questo, nel prossimo capitolo, verrà esposto uno studio in cui è stato utilizzato il BFB durante la registrazione EEG al fine di contribuire alle conoscenze relative all'attività cerebrale per il controllo consapevole autonomo.

### **3 Biofeedback cardiaco e registrazione dell'attività theta frontale**

L'attività EEG theta frontale riflette un'elaborazione corticale coinvolta nei processi di regolazione cardiaca. Ad esempio Catrambone et al. (2019), durante l'attivazione emozionale indotta da test di laboratorio osservano una prevalenza del ritmo theta sia nella trasmissione dell'informazione afferente (da cuore a SNC) sia efferente (da SNC a cuore). Lo studio presentato di seguito indaga se l'attività EEG theta, specie quella rilevata dagli elettrodi frontali, possa riflettere la modulazione centrale dell'attività cardiaca durante un compito di autoregolazione cardiaca, il *Biofeedback* (BFB) della frequenza cardiaca.

Il presente studio si è posto gli obiettivi di (1) verificare se i partecipanti fossero in grado di aumentare e ridurre efficacemente la propria frequenza cardiaca in linea con quanto richiesto; (2) confermare che l'HRV diminuisse all'aumentare della frequenza cardiaca e viceversa e (3) se l'attività EEG theta correlasse positivamente con l'attività parasimpatica sul cuore rilevata attraverso l'indice HF-HRV.

Lo studio presentato in questo trattato fa parte di un progetto più ampio, che includeva anche l'utilizzo del *Neurofeedback* e alcune prove di attenzione enterocettiva, oltre che partecipanti con condizione di disforia dell'umore (clinica e subclinica), elementi non inclusi in questa trattazione per esigenze di spazio.

## 3.1 Metodi

### 3.1.1 Partecipanti

Sono stati reclutati 41 studenti universitari sani [28 ragazze, 13 ragazzi; età *media* 23.3, *deviazione standard* (DS) 3.61] tramite i principali *social network* e locandine affisse nei luoghi di maggior aggregazione sociale (ad esempio mense e aule studio dell'Università di Padova). I partecipanti avevano un *Body Mass Index* (BMI) medio di 21.8 (DS = 3.25), anni di scolarità *media* 15.3 (DS 1.66), riportavano di dormire abitualmente in *media* 7.15 ore a notte (DS 0.9) e hanno riportato di essere fumatori abituali in 25 (64%).

I partecipanti reclutati dovevano avere almeno 18 anni ed essere studenti universitari. Tutti i partecipanti hanno letto e firmato il modulo informativo e di consenso alla partecipazione e al trattamento dei dati, approvato dal Comitato Etico dell'Università di Padova. Sono stati esclusi tutti gli individui con disturbi neurologici (come ad esempio epilessia, traumi cranici), disturbi cardiovascolari (ad esempio ipertensione, aritmie), coloro che assumevano psicofarmaci, antidepressivi, ansiolitici e alcol e/o stupefacenti abitualmente. Gli individui che rientravano nei criteri di inclusione venivano poi sottoposti ad alcune domande della *Structured Clinical Interview for DSM 5 – Clinical Version* (SCID-5-CV) (First et al., 2016). Dal presente studio sono stati esclusi tutti coloro che riportavano storia passata o presenza di episodi maniacali, con passati o presenti episodi depressivi (e/o assunzione di farmaci

antidepressivi). Tutti i dati descrittivi relativi ai soli partecipanti inclusi nel presente lavoro sono riportati nella tabella 1.

Variabile	N = 41 M (DS)
Età	23.3 (3.61)
Sesso (Maschi; N, %)	13 (32)
Scolarità (anni)	15.3 (1.66)
BMI	21.8 (3.25)
Sonno (ore per notte)	7.15 (0.90)
Abitudine al fumo (N, %)	25 (64%)

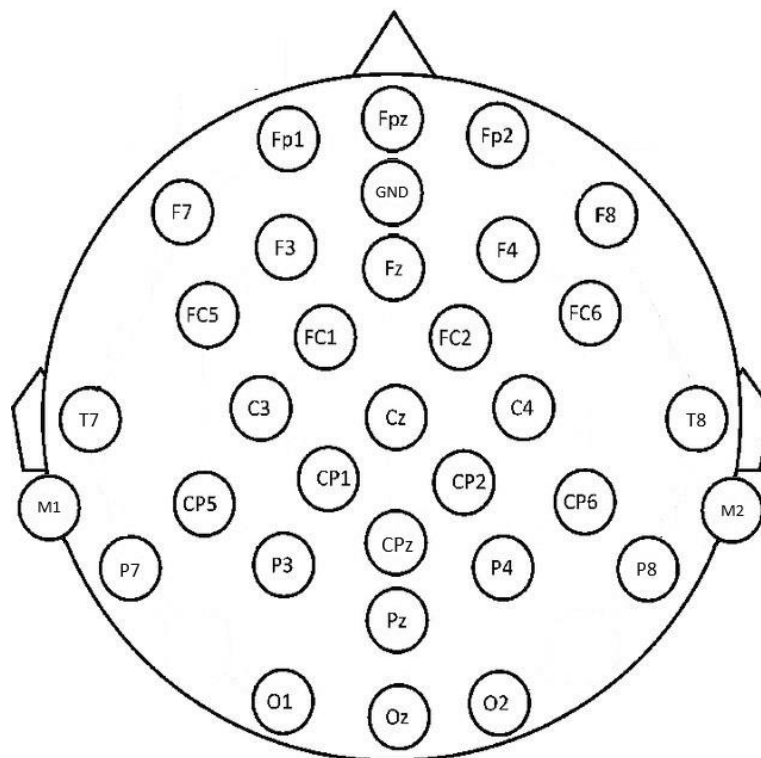
**Tabella 1** Informazioni descrittive dei partecipanti inclusi nello studio ricavate durante l'intervista anamnestica; in riga il numero dei partecipanti, in colonna media e deviazione standard (DS) dell'età, numero e percentuale dei partecipanti maschi sul totale (sesso), media e DS relativi agli anni di scolarità, *Body Mass Index* (BMI), ore di sonno dormite a notte, numero e percentuale di partecipanti con abitudine al fumo.

### 3.1.2 Strumenti e procedura

#### *Strumenti*

Elettrocardiogramma (ECG): la configurazione selezionata per la registrazione ECG era quella prossimale e in derivazione seconda, con tre elettrodi usa e getta pregellati in cloruro d'argento (AgCl) collocati in corrispondenza della clavicola destra (polo negativo), del quinto spazio intercostale sinistro (polo positivo) e della clavicola sinistra (*terra*). L'impedenza cutanea non doveva superare i 5 kOhm. Veniva inoltre allacciata attorno alla vita (ad altezza 1 cm sopra l'ombelico) una fascia respiratoria per registrare la frequenza respiratoria. Sia l'ECG che la fascia respiratoria venivano collegati ad un preamplificatore e a poi alla *Bipolar Box* collegata ad un amplificatore *Eego* (*Ant Neuro, Enschede, Netherlands*), che raccoglieva il segnale in entrata per inviarlo ad un computer nella stanza di controllo, separata da quella sperimentale.

EEG: la cuffia EEG era a 32 canali, con elettrodi in AgCl disposti secondo il sistema 10-20 (Jasper, 1958), due mastoidi e il sito CPz come riferimenti e un elettrodo *di terra* (*ground*) collocato in zona frontale nella linea mediana (si veda Figura 8). L'impedenza cutanea non doveva superare i 5 kOhm. Per rilevare i movimenti oculari attraverso elettrooculogramma (EOG), due elettrodi venivano collocati sopra e sotto l'occhio per registrare i movimenti e *blink* oculari. Tutti i segnali (ECG, EEG ed EOG) venivano campionati ad una frequenza di 1000 Hz. Tutti i segnali (ECG, EEG ed EOG) venivano trasmessi dall'amplificatore *Eego* (*Ant Neuro, Enschede, Netherlands*).

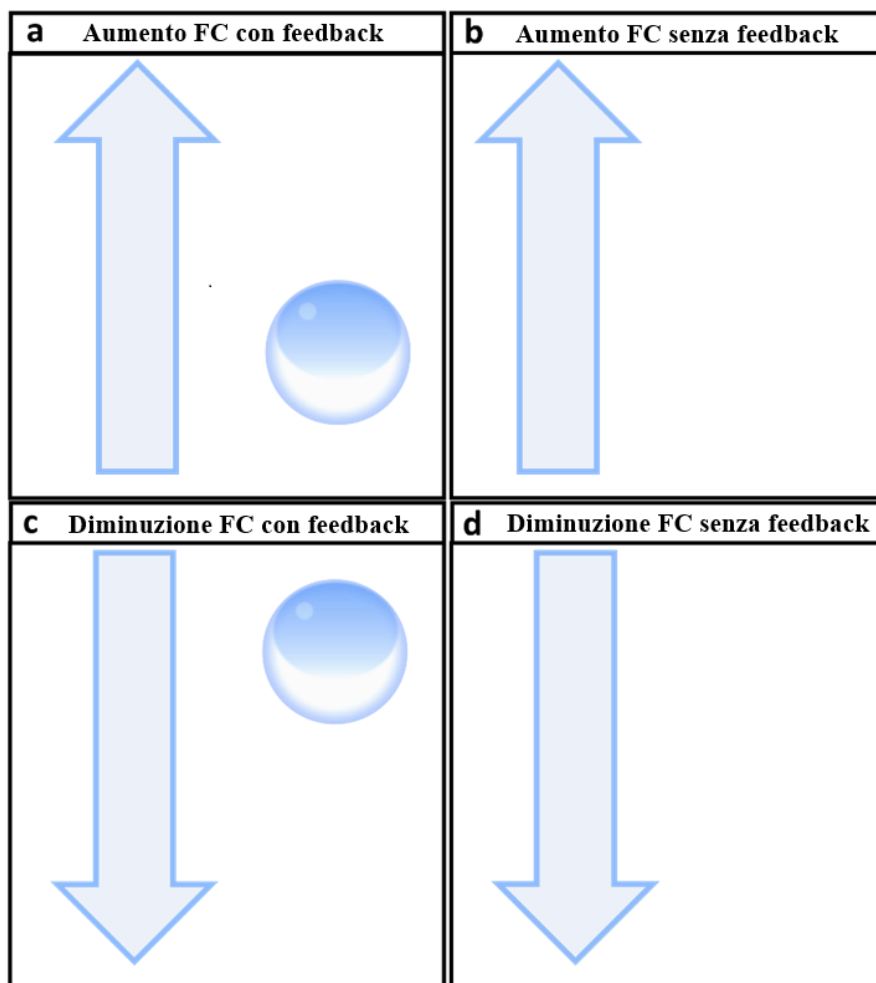


**Figura 8** Mappa della cuffia EEG a 32 canali e *ground* (GND) con gli elettrodi disposti secondo il sistema 10-20. Gli elettrodi usati come riferimenti sono quelli posizionati sui mastoidi (M1 e M2), l'elettrodo parietale sulla linea mediana (CPz) e il GND. Gli elettrodi con la lettera F indicano gli elettrodi collocati in corrispondenza del lobo frontale, con Fp in corrispondenza dei lobi prefrontali ed FC posizionati in corrispondenza del giro precentrale; gli elettrodi con la lettera C sono posizionati in corrispondenza del solco centrale; gli elettrodi con la lettera P in corrispondenza dei lobi parietali, con CP in corrispondenza del giro postcentrale; gli elettrodi con la lettera T in corrispondenza dei lobi temporali; la lettera O indica gli elettrodi in corrispondenza dei lobi occipitali. I numeri

dispari convenzionalmente vengono assegnati agli elettrodi collocati nell'emisfero di sinistra mentre i numeri pari nell'emisfero di destra; la lettera a pedice *z* indica la linea mediana che separa i due emisferi (dal tedesco *zentrum*, centro). Immagine riadattata da Carreiras et al., 2009.

Compito di *Biofeedback* della frequenza cardiaca (BFB): il partecipante doveva cercare di aumentare o diminuire la propria frequenza cardiaca. Questo veniva indicato da una freccia sullo schermo rivolta in alto o in basso, rispettivamente quando il partecipante doveva aumentare o diminuire la propria frequenza cardiaca. In metà dei *trial* era inoltre presente un *feedback*. Il *feedback* consisteva in una bolla azzurra che si muoveva verticalmente sullo schermo in concomitanza delle variazioni della frequenza cardiaca. Nei *trial* senza *feedback* (quando non era presente la bolla) veniva visualizzata solo la freccia che indicava il tipo di *trial* (aumentare o diminuire la frequenza cardiaca).

Nello specifico, il disegno sperimentale era *entro* i soggetti e prevedeva in totale quattro blocchi composti da tre *trial* della durata di 2 minuti ciascuno. Le condizioni manipolate erano la direzione di modifica della frequenza cardiaca (2 livelli: aumentare vs diminuire) e presenza del *feedback* (2 livelli: presente vs assente) dando luogo a 4 condizioni: incrementare la frequenza cardiaca con il *feedback* (FBUP), diminuire la frequenza cardiaca con il *feedback* (FBDOWN), incrementare la frequenza cardiaca senza il *feedback* (NOFBUP), diminuire la frequenza cardiaca senza il *feedback* (NOFBDOWN). L'ordine di presentazione dei blocchi era randomizzato tra i vari partecipanti. Ogni singolo *trial* durava 2 minuti ed era seguito da circa 15 secondi di recupero. Le quattro condizioni possibili con i rispettivi *feedback* sono esemplificate nella figura 9.



**Figura 9** Le quattro condizioni dello studio rappresentate con le schermate visualizzate dai partecipanti. Nei *trial* di aumento della frequenza cardiaca veniva visualizzata una freccia in alto sullo schermo; nei *trial* di diminuzione una freccia verso il basso. Nelle condizioni in cui era richiesto di aumentare/diminuire la frequenza cardiaca in presenza di un *feedback* era rappresentata sullo schermo anche una bolla azzurrina che si muoveva al variare della frequenza cardiaca.

### *Procedura*

A seguito dell'intervista anamnestica (durata di circa dieci minuti, il partecipante veniva invitato a sedersi di fronte ad uno schermo posizionato ad una distanza di circa 30-40 centimetri. In una prima fase di 5 minuti, si registravano i segnali a riposo (*baseline*) mentre la persona fissava una croce sullo schermo. Successivamente

venivano date dagli sperimentatori le istruzioni sul compito di BFB. La stanza era silenziosa, mantenuta a temperatura costante e illuminata da luce soffusa. Seguiva infine una fase di *debriefing* di qualche minuto in cui era chiesto al partecipante quali strategie avesse utilizzato per aumentare o ridurre la frequenza cardiaca e ci si sincerava del loro stato emotivo. La durata dell'intera sessione, inclusa l'intervista anamnestica, durava in media un'ora e mezza.

### 3.1.3 *Preprocessing* e analisi statistiche

I dati ECG sono analizzati attraverso il programma *Kubios*. La HF-HRV, in particolare, è stata calcolata a partire dall'analisi spettrale della HRV. Per ottenere l'analisi spettrale veniva applicata ai dati relativi all'HRV la trasformata di Fourier (*Fast Fourier Transformation*, FFT) al fine di visualizzare l'HF-HRV nel dominio della frequenza anziché del tempo. Inoltre è stato calcolato l'indice RMSSD (*Root Mean Square of Successive Differences*), ovvero il valore quadratico medio delle differenze successive dei battiti cardiaci. Un valore basso di RMSSD si associa ad una scarsa attivazione parasimpatica, viceversa un valore alto di RMSSD ad una alta attività parasimpatica (Wang & Huang, 2012).

Sui dati EEG è stato eseguito un *downsampling* da 1000 a 500 Hz. Dopodiché si è proceduto applicando l'analisi delle componenti principali (*Independent Component Analysis*, ICA) e poi un'*inverse ICA* attraverso software *Brainvision Analyzer*<sup>®</sup>, entrambe per visualizzare le componenti del segnale EEG dovute agli artefatti oculari (oscillazioni elettriche registrate sullo scalpo soprattutto nei siti frontali dovute ai *blink* oculari) al fine di poterli rimuovere. Dopodiché il segnale è stato filtrato con un filtro passabanda in modo da rimuovere le frequenze del segnale che potessero rappresentare

degli artefatti respiratori e muscolari (sotto 0.3 Hz e sopra i 30 Hz). A seguito del filtraggio si è proceduto con l'epocaggio del segnale, ovvero la suddivisione in finestre temporali di riferimento individuate grazie a *marker* (*baseline* e i quattro tipi di *trial*). Dopo tale segmentazione, è stata applicata la correzione degli artefatti da movimento e infine è stata applicata la FFT per visualizzare i dati EEG in funzione della frequenza. Successivamente sono stati esportati i dati relativi agli spettri di potenza di ogni banda di frequenza (delta, theta, alfa, beta, gamma) per ognuna delle fasi (*baseline* e i quattro *trial*). In questo studio ci si è focalizzati sui dati relativi all'attività theta EEG registrata in nei siti frontali (F).

Per le analisi statistiche è stato utilizzato il *software* Jamovi. Nello specifico sono stati condotti: un test *t di student* a campioni accoppiati (poiché il disegno sperimentale era *entro i soggetti*) per analizzare i cambiamenti di frequenza cardiaca durante i *trial* di BFB rispetto ai valori della frequenza cardiaca in *baseline*; il medesimo test è stato eseguito per verificare la significatività delle modificazioni tra *baseline* e ciascuno dei quattro tipi di *trial* per quel che riguarda l'HF-HRV, e per valutare le modificazioni del ritmo theta dalla *baseline* al task. In tutti casi l'intervallo di confidenza (*Confidence Interval*, CI) è stato impostato al 95% e sono stati presi in considerazione i valori *t* il cui *p-value* era inferiore a 0.05.

I valori di frequenza cardiaca, HF-HRV, e theta frontale sono stati normalizzati attraverso il calcolo differenziale, cioè calcolando la sottrazione dei valori di *baseline* dai valori medi durante le 4 fasi del compito (incrementare la frequenza cardiaca con il *feedback*, diminuire la frequenza cardiaca con il *feedback*, incrementare la frequenza cardiaca senza il *feedback*, diminuire la frequenza cardiaca senza il *feedback*). Ciò è stato calcolato poiché ogni individuo presenta dei livelli a riposo dell'attività fisiologica

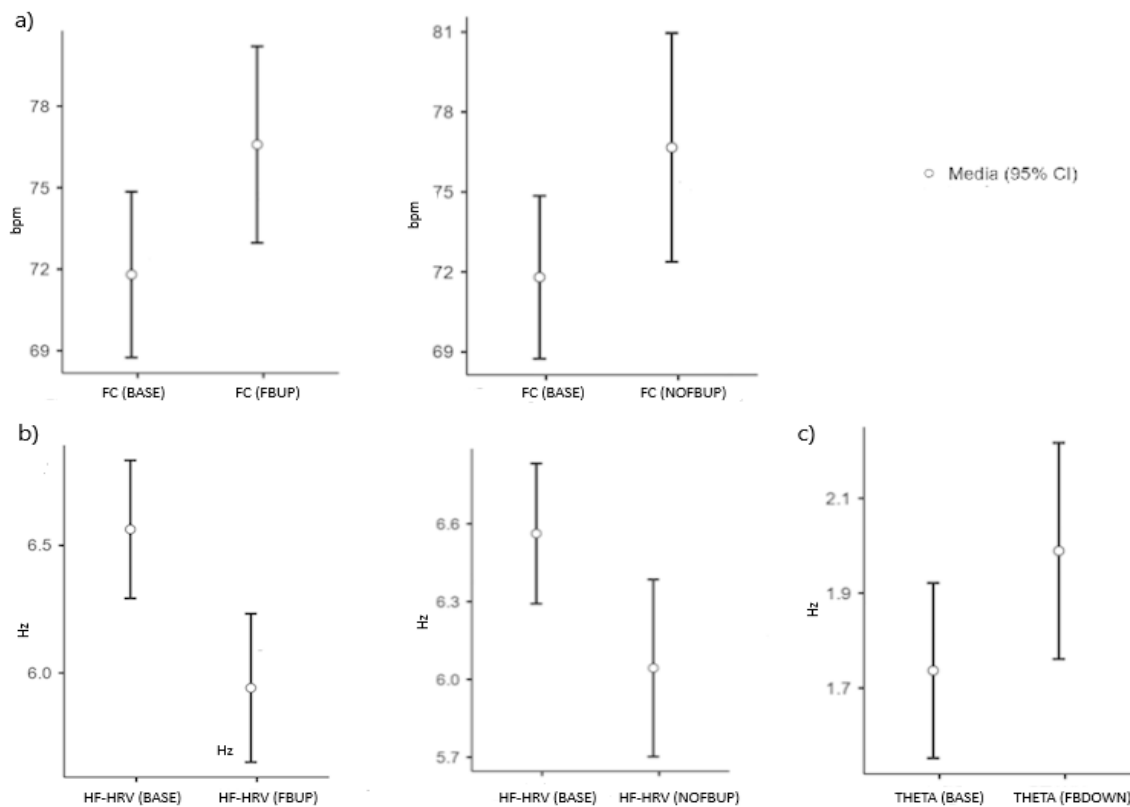
diversi, perciò il differenziale indica se il valore (più alto o più basso) osservato nelle fasi sperimentali è effettivamente diverso rispetto al valore di riposo di quello stesso individuo. Questi valori sono stati poi utilizzati per una serie di analisi della varianza (ANOVA) a misure ripetute sulle variabili frequenza cardiaca, HF-HRV, e theta frontale. Nello specifico sono stati valutati: l'effetto principale della presenza del *feedback* sulla prestazione (presente o assente), l'effetto principale della direzione di variazione della frequenza cardiaca (aumento o diminuzione) e l'interazione tra *feedback* e direzione della frequenza cardiaca.

Infine è stata calcolata una matrice di correlazione (con *r di Pearson*) inserendo i valori in *baseline* della frequenza cardiaca media, spettro di potenza dell'HF-HRV, e dell'attività theta frontale, i valori differenziale dell'HF-HRV e differenziale dell'attività theta frontale per ognuno dei quattro tipi di *trial*.

### 3.2 Risultati

Dal test *t di student* è emerso che la media della frequenza cardiaca nei *trial* in cui era richiesto di aumentare la propria frequenza cardiaca era più alta rispetto alla frequenza cardiaca rilevata in *baseline*, indipendentemente dalla presenza o meno del *feedback* (per FBUP:  $t = -6.12, p < .001$ ; per NOFBUP:  $t = -4.3, p < .001$ , si veda Figura 10a). Per quanto riguarda i *trial* FBDOWN e NOFBDOWN la media di frequenza cardiaca registrata non differiva dalla *baseline* (entrambi i  $p > .05$ ). Per quanto riguarda la densità spettrale di potenza della HF-HRV, essa differiva significativamente nei *trial* FBUP e NOFBUP rispetto alla *baseline* (rispettivamente  $t = 4.83, p < .001$  e  $t = 4.13, p < .001$ , si veda Figura 10b) ma non per gli altri due *trial* (sia per FBDOWN sia per NOFBDOWN,  $p = .05$ ). Infine per quanto concerne l'attività theta frontale, livelli medi

nel *trial* FBDOWN erano maggiori rispetto ai livelli medi in *baseline* ( $t = -2.65, p < .05$ , si veda Figura 10c). Non sono emerse differenze tra il valore medio del ritmo theta in *baseline* rispetto ai *trial* FBUP, NOFBUP e NOFBDOWN (tutti i  $p > .05$ ). I valori medi e le deviazioni standard della frequenza cardiaca, HF-HRV e attività theta frontale nelle varie condizioni sono riassunti nella Tabella 2.

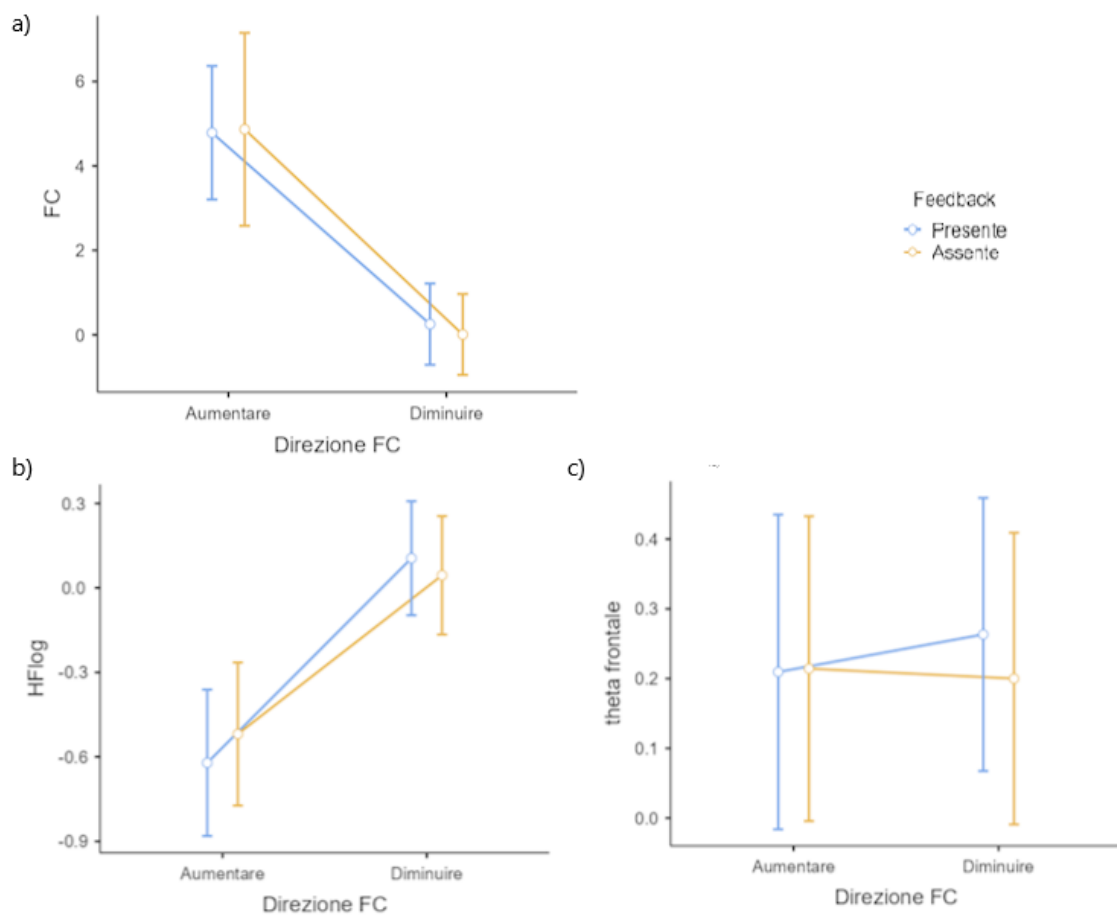


**Figura 10** Confronto tra le medie di frequenza cardiaca (FC), HR-HRV e ritmo theta tra *baseline* (BASE) e i vari *trial*. Sono riportati i confronti che tramite l'utilizzo del test *t di student* sono risultati significativi: a) la FC media, rispetto alla BASE, nel *trial* con il *feedback* e in cui era richiesto di aumentare la FC (FBUP) e nel *trial* senza *feedback* in cui era richiesto di aumentare la FC (NOFBUP); b) la HF-HRV media, rispetto alla BASE, nel *trial* con il *feedback* e in cui era richiesto di aumentare la FC (FBUP) e nel *trial* senza *feedback* in cui era richiesto di aumentare la FC (NOFBUP) e c) l'attività theta media, rispetto alla BASE, nel *trial* con il *feedback* e in cui era richiesto di diminuire la FC (FBDOWN).

	FC Media (SD)	HF-HRV Media (SD)	Theta Media (SD)
BASE	71.8 (9.98)	6.56 (0.88)	1.74 (0.6)
FBUP	76.59 (11.82)	6.07 (0.95)	1.93 (0.77)
FBDOWN	72.05 (10.23)	6.67 (0.94)	1.99 (0.74)
NOFBUP	76.67 (14.05)	6.04 (1.12)	1.95 (0.78)
NOFBDOWN	71.81 (9.96)	6.61 (0.97)	1.93 (0.84)

**Tabella 2** Valori medi (media) e rispettive deviazioni standard (SD) della frequenza cardiaca (FC), HF-HRV e onda theta frontale nelle varie condizioni: *baseline* (BASE) e i *trial* di incremento della frequenza cardiaca con presenza di *feedback* (FBUP), di decremento della frequenza cardiaca con presenza di *feedback* (FBDOWN), di incremento della frequenza cardiaca in assenza di *feedback* (NOFBUP), di decremento della frequenza cardiaca in assenza di *feedback* (NOFBDOWN).

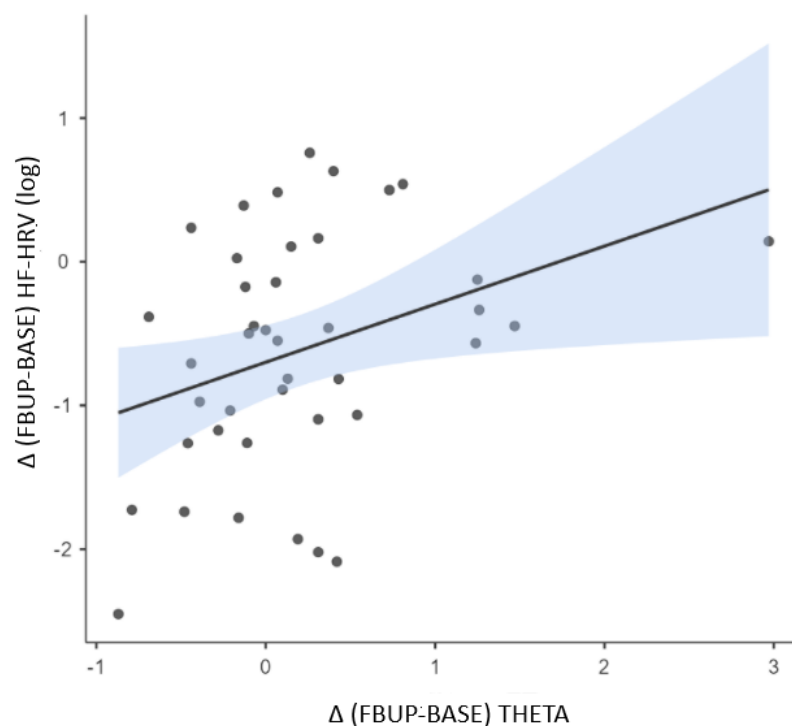
Per quanto riguarda i risultati dell'ANOVA a misure ripetute sui valori differenziali, la direzione prescritta della frequenza cardiaca aveva un effetto significativo sulla performance quando quest'ultima veniva espressa sia in termini di modificazioni della frequenza cardiaca ( $F = 28.07, p < .001$ , si veda Figura 11a) sia in termini di densità di spettro di potenza dell'HF-HRV ( $F = 47.73, p < .001$ , si veda Figura 11b). Non c'era effetto significativo della direzione prescritta della frequenza cardiaca sulla prestazione in termini dell'attività theta frontale ( $p > .05$ , si veda figura 11c), così come della presenza o meno di *feedback* e dell'interazione tra frequenza prescritta e *feedback* su prestazione espressa come modificazione della frequenza cardiaca, HF-HRV, differenziale del ritmo theta e attività theta frontale (tutti i  $p > .05$ ).



**Figura 11** Risultati dell'ANOVA a misure ripetute; come variabili indipendenti sono state inserite la direzione richiesta verso cui modulare la FC, ovvero aumento o riduzione (Direzione FC), la presenza o meno del *feedback* (in azzurro, il *trend* relativo alla presenza del *feedback*, in giallo il *trend* relativo alla sua assenza). Come variabili dipendenti sono state inserite a) la FC, che risulta significativamente più alta nei *trial* in cui si doveva aumentare la FC rispetto a quando la si doveva diminuire, indipendentemente dalla presenza o meno di *feedback* (variabile inoltre priva di effetto significativo), b) la Hf-HRV, espressa in funzione logaritmica, che risulta significativamente più elevata nei *trial* in cui si doveva diminuire la FC rispetto a quando la si doveva aumentare, indipendentemente dalla presenza o meno di *feedback* (variabile inoltre priva di effetto significativo) e c) l'attività theta, che nell'analisi della sua varianza non differisce tra i due tipi di *trial*, e non interagisce con la presenza o meno di *feedback* (variabile inoltre priva di effetto significativo).

Dalle analisi supplementari correlazionali con *r di Pearson*, nella matrice di correlazione emergeva una correlazione positiva significativa ( $t = 0.3, p < .05$ ) tra il differenziale dell'attività theta e il differenziale dell'HF-HRV nella condizione FBUP (si veda Figura 12). Ciò che si osservava quindi nei *trial* in cui si richiedeva ai

partecipanti di aumentare la propria frequenza cardiaca era che la HF-HRV correlava con l'attività theta e tali modificazioni seguivano la stessa direzione. Perciò i partecipanti che riuscivano a ridurre maggiormente le HF-HRV durante un compito di incremento della frequenza cardiaca mostravano una corrispondente maggiore riduzione dell'attività theta.



**Figura 12** Grafico a dispersione per la correlazione tra i differenziali dell'HF-HRV e dell'attività theta. In ascissa il differenziale ( $\Delta$ ) dell'attività theta, calcolato sottraendo al valore medio dell'attività theta nei FBUP il valore medio ottenuto della *baseline* (BASE) per ogni partecipante. In ordinata, con procedimento analogo, il differenziale ( $\Delta$ ) dell'HF-HRV per ogni partecipante, calcolato sottraendo i valori ottenuti nel FBUP e in *baseline*.

### **3.3 Discussione e conclusioni**

Il coinvolgimento delle aree del CAN sulla regolazione cardiaca è ormai ben documentato dalla letteratura grazie all'uso di svariate tecniche di rilevazione e metodologie sperimentali. Le aree frontali rivestono un importante ruolo inibitorio sulle strutture sottostanti e sulle risposte di attivazione fisiologica, e il ritmo theta frontale risulta un buon indice di coinvolgimento corticale frontale nell'inibizione cardiaca.

Lo scopo del presente studio era di contribuire al corpo di conoscenze in letteratura relative alle influenze cerebrali sul cuore e viceversa; in particolare ci si è concentrati sull'attività EEG theta frontale in quanto esprimerebbe l'attivazione delle aree corticali frontali del CAN per la regolazione cardiovagale (Catrambone et al., 2019) e si è voluto porre l'attenzione sulla regolazione vagale da parte delle cortecce attraverso un compito di controllo volitivo dell'attività cardiaca. Gli obiettivi del presente studio erano di verificare se i partecipanti fossero in grado di aumentare e ridurre efficacemente la frequenza cardiaca quando richiesto, di confermare che l'HRV diminuisse all'aumentare della frequenza cardiaca e viceversa e se l'attività EEG theta correlasse positivamente con l'attività parasimpatica sul cuore. In generale, i risultati del presente studio convergono su questa direzione, la stessa evidenziata dalla letteratura (si veda ad esempio Prinsloo et al., 2013; Dziembowska et al., 2016). Il CAN sembra coinvolto nella regolazione autonoma involontaria, per garantire il nostro adattamento e sopravvivenza, ma anche nel controllo volitivo di alcuni di questi processi, come evidenziato dall'uso del BFB.

Utilizzando l'EEG, rispetto alle tecniche di *neuroimaging*, non è possibile una localizzazione delle aree di estrema precisione e delle regioni di interesse (*regions Of Interest*, ROIs): ecco perché si è concentrata l'attenzione sulle aree frontali del CAN e sul ritmo theta frontale, coinvolti nella regolazione centrale sul cuore, come ben documentato in letteratura (cfr. Cap. 2) e di conseguenza sono state scelte le strumentazioni elettrofisiologiche poiché presentano una elevata risoluzione temporale.

I partecipanti al presente studio sono risultati capaci nell'aumentare il proprio battito cardiaco come richiesto. Anche quando il *feedback* era assente, non emergevano differenze nella performance, suggerendo che i partecipanti utilizzavano le stesse strategie o comunque ne trovavano di ugualmente efficaci per adempiere alla richiesta (nel piccolo *debriefing* finale i partecipanti riferivano di tentare di utilizzare le stesse strategie per aumentare la propria frequenza cardiaca, con o senza *feedback*, e lo stesso per diminuire la frequenza cardiaca). Questo dato non è irrilevante considerando che i partecipanti non si sottoponevano a nessun *training* pre-sperimentale e che per via della randomizzazione dei *trial* alcuni erano esposti immediatamente ai *trial* senza *feedback*. Quando però veniva chiesto ai partecipanti di ridurre la propria frequenza cardiaca, questi non erano ugualmente efficaci nel farlo. In media i partecipanti mostravano una prestazione migliore nell'aumentare la propria frequenza cardiaca quando richiesto piuttosto che diminuirla; questo effetto è noto in letteratura (si veda ad esempio White et al., 1977) e può essere dovuto al fatto che essendo essi esposti a un *setting* sperimentale, in un laboratorio, ed essendo volontari, fossero motivati a ottenere un buon livello di *performance*. Questi elementi potrebbero attivare l'organismo emotivamente e fisiologicamente, rendendo più semplice aumentare il proprio battito cardiaco piuttosto che “rilassarsi” e diminuire così il battito.

Come ci si aspettava (si veda ad esempio Zavodna et al., 2015), per quel che riguarda l'HF-HRV essendo quest'ultimo un indice di attivazione parasimpatica sul cuore, all'aumentare della sua presenza nello spettro di potenza dell'HRV, la frequenza cardiaca in media risulta più bassa, e viceversa, in quanto, come precisato nei precedenti capitoli di questo trattato, l'azione del SNP sul cuore tramite il nervo vago è proprio quella di ridurre il battito cardiaco. È interessante notare come durante i trial di BFB che richiedono l'incremento della frequenza cardiaca, l'efficace modulazione che avviene nei partecipanti sembra essere trascinata quasi completamente da una riduzione dell'HF-HRV (ritiro parasimpatico). Questo suggerisce come il tono parasimpatico possa avere un ruolo centrale nell'autoregolazione (in accordo ad esempio con i dati di Abukonna et al., 2013).

È importante sottolineare che non emergono effetti specifici della presenza/assenza di *feedback* né sulla variabile dipendente frequenza cardiaca, né sull'HF-HRV né sull'attività theta frontale. Ci si attendeva una facilitazione nella modulazione della frequenza cardiaca in presenza del *feedback*, cosa che invece non è avvenuta. Si osserva che anche Jones e collaboratori (2015), contro le proprie aspettative, avevano ottenuto il medesimo risultato. È possibile che essendo un compito *single session* i partecipanti non abbiano avuto la possibilità di sfruttare l'effetto informativo del *feedback* per migliorare la prestazione, ma che si siano basati maggiormente su segnali interni. Studi futuri dovranno testare questa ipotesi.

Per quanto riguarda però la theta frontale, si osserva un *trend* interessante: nei due *trial* di incremento della frequenza cardiaca (con e senza *feedback*) i suoi valori sono identici, suggerendo come la presenza del *feedback* in questo caso non abbia avuto effetto sull'attività theta. Invece, confrontando i due *trial* di diminuzione della frequenza

cardiaca, si osserva che i valori sono più elevati quando il *feedback* è presente rispetto a quando è assente. La presenza del *feedback*, pur non raggiungendo la soglia della significatività statistica, mostrerebbe invece un *trend* di facilitazione della performance (in questo caso quindi aumento dell'attività EEG theta) quando era richiesto di ridurre la propria frequenza cardiaca. Un'interpretazione di tale tendenza potrebbe basarsi proprio sul fatto che l'attività theta frontale rifletta un'attivazione del sistema parasimpatico avviata dalle corteccie frontali (Lane et al., 2013); sembra che i partecipanti abbiano avuto più difficoltà nel presente studio a ridurre la propria frequenza cardiaca, e questo è particolarmente vero in assenza di un *feedback*, (cioè quando l'elemento facilitatore del compito non era fornito); a livello centrale significherebbe che le corteccie frontali avrebbero avuto poco successo nell'attivare il SNP.

Relativamente all'attività theta, non emergeva una differenza significativa nei suoi livelli in *baseline* e nei vari *trial* sperimentali, tranne che per il *trial* di riduzione della frequenza cardiaca con il *feedback*, dove invece la differenza era significativa. La theta frontale, in posizione centrale (Fz), ovvero in corrispondenza dell'ACC, è associata alla regolazione sul cuore specie quando si parla di *downregulation*, e quindi di ritiro del SNS e/o della prevalenza del SNP (Pizzagalli et al., 2003). Ci si aspettava, e ciò è stato confermato dai risultati, che la presenza di questo ritmo cerebrale localizzato frontalmente fosse superiore quando si richiedeva ai partecipanti di ridurre la propria frequenza cardiaca, istruzione che portava il coinvolgimento del CAN nell'attivazione preferenziale del SNP rispetto al SNS. L'aumento dell'attività theta durante il compito di riduzione della frequenza cardiaca suggerirebbe il coinvolgimento del CAN nel reclutamento del sistema parasimpatico a scapito del simpatico quando è richiesto di tornare ad uno stato di rilassamento: erano proprio strategie di questo tipo che i

partecipanti riferivano di utilizzare per cercare di riuscire nel compito. Nello studio presentato però, come già discusso, i partecipanti poi non erano efficaci nella riduzione della frequenza cardiaca: nella situazione di un aumento dell'attività EEG theta quando richiesto di diminuire la frequenza cardiaca, ma con una scarsa *performance* nel ridurla effettivamente, una possibile chiave di interpretazione potrebbe essere che il piccolo, seppur statisticamente significativo, aumento di attività theta abbia rappresentato il tentativo da parte dei partecipanti di adottare strategie di *downregulating* sul cuore, ma senza particolare successo sull'*output* (ovvero la decelerazione cardiaca).

Dalle analisi, si delinea una correlazione interessante tra l'azione parasimpatica sul cuore, individuata tramite l'indice HF-HRV, e l'attività theta frontale nei *trial* di incremento della frequenza cardiaca con *feedback*. Perciò partecipanti che riuscivano a ridurre maggiormente le HF-HRV durante un compito di incremento della frequenza cardiaca mostravano una corrispondente maggiore riduzione dell'attività theta. Questo risultato è in linea con le nostre ipotesi: sotto richiesta di aumento della frequenza cardiaca ci si aspettava che l'attività inibitoria (*downregulating*) agita dalle cortecce sul cuore (tramite SNP) fosse meno efficiente, se non addirittura inibita, poiché non rilevante o utile per il compito richiesto (Fink, 2010). Quindi al ridursi dell'attività EEG theta frontale, si riducono le HF-HRV proprio perché il *downregulating* delle cortecce frontali sul cuore coinvolgerebbe l'azione del SNP, mentre l'attività eccitatoria delle cortecce nei confronti di altri sistemi od organi (come il cuore) coinvolgerebbe la prevalenza del SNS, il cui effetto è di aumento del battito cardiaco. Tale correlazione si osserva solamente nei *trial* di incremento della frequenza cardiaca con *feedback* e non in quelli senza *feedback*, probabilmente perché nonostante non sia emersa differenza significativa in termini di performance (modulazione della frequenza cardiaca) tra i due

tipi di *trial* (presenza/assenza di *feedback*), questa fosse comunque facilitata dalla presenza del *feedback*. Ci si aspetterebbe un pattern complementare, ovvero un concorrente incremento della theta frontale e della HF-HRV nei *trial* in cui era richiesto di ridurre la frequenza cardiaca, ma come discusso in precedenza, i partecipanti del nostro studio sono risultati meno efficaci in questo tipo di *trial*, dato interpretabile come una probabile meno efficace regolazione del CAN sul cuore.

Un limite dello studio può essere stato quello di aver esposto i partecipanti ad un'unica seduta, disegno che non ha permesso loro di apprendere adeguatamente le tecniche testate durante la singola giornata e quindi di essere prestanti sia nell'aumento che riduzione volitivi della frequenza cardiaca; inoltre affrontare più sedute nel tempo avrebbe potuto esporre gli individuo ad *abituazione* e quindi ridurre, a lungo andare, lo stato di attivazione a riposo dovuto al contesto sperimentale. Il presente studio evidenzia una buona prestazione nelle sessioni di BFB solamente nei *trial* che prevedevano un incremento della frequenza cardiaca e non in tutte le condizioni. Questo può essere accaduto proprio perché i partecipanti non avevano avuto esperienze di BFB in passato e dovevano trovare delle strategie contingenti alla richiesta in un'unica seduta, e quindi riuscivano maggiormente nei *trial* che, visto il contesto possibilmente percepito attivante, erano probabilmente più semplici. Inoltre, senza conoscere preventivamente una strategia adeguata, tipicamente i partecipanti ne testavano di diverse in pochi minuti, specie nei primi *trial* a cui erano esposti nella propria seduta, probabilmente agitandosi, e quindi attivandosi maggiormente fisiologicamente (Reiner, 2008). Ulteriori studi potrebbero proporre un disegno sperimentale che includa più sedute sperimentali, oppure delle sessioni di *training* pre-sperimentali (Prinsloo et al., 2013), così da rendere i partecipanti più esperti nelle strategie da utilizzare e nella regolazione acquisita così da

far emergere più chiaramente il coinvolgimento del ritmo theta frontale nella modulazione (sia di *downregulating* che di *upregulating*), con pattern opposti, sul cuore durante un compito di controllo volitivo.

Si evidenzia inoltre che nella letteratura, le sedute previste hanno durata inferiore a quelle proposte nello studio qui presentato (ad es. 10 minuti totali, si veda Prinsloo et al., 2013, o 12 minuti totali, si veda Dziembowska et al., 2016, contro i 24 del presente studio). Inserendo dei *trial* più brevi nel disegno sperimentale (così da ridurre la durata totale dell'esperimento) sarebbero potute emergere meno variazioni nei ritmi cerebrali, poiché una seduta più lunga porta inevitabilmente la performance ad "oscillare" più volte. Quando un individuo affronta la prima seduta, tipicamente non conosce una particolare strategia ma ne tenta diverse procedendo "a prove ed errori"; proprio per questo quando si ottiene con successo un aumento o decremento del proprio battito cardiaco, molto difficilmente si riuscirà a mantenerlo perfettamente costante per molti minuti; il battito cardiaco si modificherà svariate volte. A livello centrale questo si riflette in un susseguirsi di diversi meccanismi che concorrono per l'attivazione o inibizione dei vari sistemi controllati dal CAN (come il SNS e SNP): questo è rilevabile attraverso la prevalenza momento per momento di diversi di ritmi cerebrali o di altri, alcuni sincronizzati (come l'onda theta) altri desincronizzati (come le *high* alfa o le beta). Nel corso di una fase sperimentale più lunga emergono probabilmente diversi ritmi cerebrali, e potrebbe risultare più difficile osservare una netta preponderanza di un ritmo cerebrale sugli altri (come il ritmo theta da noi preso in considerazione). Alla luce di quanto appena detto, si tenga anche in considerazione che *trial* lunghi nel tempo, oltre a richiedere una superiore concentrazione sostenuta nel tempo (e ad affaticare maggiormente il partecipante), esporrebbero anche più facilmente l'individuo alle

oscillazioni della performance e quindi ad eventuale frustrazione per i piccoli insuccessi, situazione che eliciterebbe un maggiore *arousal* emozionale (stato che inevitabilmente influisce sull'attivazione periferica, come una frequenza cardiaca lievemente più alta o più difficile da abbassare) e sull'attivazione centrale, e quindi la comparsa di ritmi dalla frequenza più elevata, che riflettono uno sforzo cognitivo superiore (Ahmed & Cash, 2013; Yi Wen & Mohd Aris, 2020).

Una miglior comprensione dell'azione del CAN sulla regolazione fisiologica si tradurrebbe in ulteriori conoscenze sulle procedure implementabili in ambito clinico. L'apprendimento di tecniche di regolazione cardiaca tramite BFB potrebbero rivelarsi particolarmente utili specie quando la regolazione involontaria risultasse problematica, come nel caso di un *upregulating* o *downregulating* disfunzionali. Questi casi consistono in una risposta dall'intensità eccessiva rispetto alle esigenze richieste dal contesto (ad esempio attivazione eccessiva in situazioni generalmente considerate poco o per nulla stressanti), o quando la direzione della regolazione è opposta rispetto a quella ottimale. Un esempio di applicazione è l'ambito sportivo agonistico, dove un livello troppo basso o eccessivo di *arousal* può compromettere la prestazione di gara (Taylor & Wilson, 2002). Il BFB da diversi anni viene introdotto nei programmi di allenamento (ad esempio nel tiro a segno, si veda Hosseiny & Vaezmousavi, 2022, o nel golf, si veda ad esempio Lagos et al., 2011) e per la gestione dell'ansia da competizione (ad esempio l'utilizzo dell'HRV BFB, come in Lagos et al., 2008, nel contesto competitivo del golf), ma ulteriori studi a sostegno dei benefici dell'utilizzo del *Biofeedback* stimolerebbero il suo maggiore utilizzo anche in questo tipo di contesti.

Il BFB mostra dei benefici anche in contesti clinici per migliorare la propria regolazione fisiologica durante situazioni stressanti e/o da parte di individui con alti

livelli di ansia; Jones et al. (2015) ad esempio osservavano che i partecipanti con alti livelli di ansia di tratto ottenevano una prestazione peggiore nei compiti di BFB, suggerendo che tale condizione (associata a più alta reattività e attivazione fisiologica di base) sarebbe legata ad una diminuzione dell'efficienza di autoregolazione fisiologica da parte del CAN. Operare sul miglioramento della capacità di regolazione fisiologica potrebbe ridurre i sintomi somatici legati ad alti livelli d'ansia di tratto e ai disturbi d'ansia; Dziembowska et al. (2016) osservano, in individui con sintomi d'ansia, i benefici dell'HRV BFB sulla modificazione dell'attività EEG alfa frontale a scapito di quella beta frontale, due attività EEG che quando sbilanciate sono associate a maggior ansia di tratto e sintomi d'ansia (Smith et al., 2016).

La conoscenza dei meccanismi di autoregolazione non arricchisce la letteratura relativa all'utilizzo del BFB solo in contesti di psicopatologia, ma anche in caso di altre condizioni mediche. Il CAN regolerebbe il sistema cardiovascolare, quindi se l'attività cardiovascolare fosse deficitaria, il BFB si rivelerebbe un valido strumento terapeutico da inserire nella procedura riabilitativa, come nel caso dell'HRV BFB per la coronaropatia (poiché l'aumento dei livelli di HRV è associato a minor morbilità e mortalità, piuttosto elevate nelle patologie coronariche, si veda ad esempio Del Pozo et al., 2004; Gitler et al., 2022) o per l'ipertensione arteriosa (dove tecniche di rilassamento e BFB migliorano l'equilibrio simpatovagale e contengono i sintomi di tale condizione, si veda ad esempio Frankel et al., 1978; al'Absi et al., 2000; Nakao et al., 2003).

In conclusione, il presente trattato fornisce ulteriori conoscenze relative all'impiego del BFB cardiaco al fine di contribuire alla crescente letteratura focalizzata alla comprensione dell'asse cuore-cervello; questo permetterebbe di approfondire il

funzionamento dei processi cognitivi e fisiologici che regolano il corpo umano, e di approfondire i benefici di strumenti come il BFB il cui utilizzo potrebbe essere incrementato in ambito clinico e ospedaliero. Ulteriori studi potrebbero agire su questa direzione, sia nel contesto laboratoriale, come quello preso in considerazione in questo trattato, sia in ambito clinico.

## Bibliografia

- Abukonna, A., Yu, X., Zhang, C., & Zhang, J. (2013). Volitional control of the heart rate. *International Journal of Psychophysiology*, *90*(2), 143–148. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2013.06.021>
- Adamantidis, A. R., Gutierrez Herrera, C., & Gent, T. C. (2019). Oscillating circuitries in the sleeping brain. *Nature Reviews. Neuroscience*, *20*(12), 746–762. <https://doi.org/10.1038/s41583-019-0223-4>
- Ahern, G. L., Sollers, J. J., Lane, R. D., Labiner, D. M., Herring, A. M., Weinand, M. E., Hutzler, R. & Thayer J. (2001). Heart rate and heart rate variability changes in the intra-carotid sodium amobarbital test. *Epilepsia*, *42*(7), 912–921. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1046/j.1528-1157.2001.042007912.x>
- Ahmed, O. J., & Cash, S. S. (2013). Finding synchrony in the desynchronized EEG: The history and interpretation of gamma rhythms. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, *7*. <https://doi.org/10.3389/fnint.2013.00058>
- Ahonniska, J., Ahonen, T., Aro, T., Tolvanen, A., & Lyytinen, H. (2000). Repeated assessment of the Tower of Hanoi Test: Reliability and age effects. *Assessment*, *7*(3), 297–310. <https://doi.org/10.1177/107319110000700308>
- al’Absi, M., Petersen, K. L., & Wittmers, L. E. (2000). Blood pressure but not parental history for hypertension predicts pain perception in women. *Pain*, *88*(1), 61–68. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(00\)00306-7](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(00)00306-7)
- Allen, A. P., Kennedy, P. J., Dockray, S., Cryan, J. F., Dinan, T. G., & Clarke, G. (2017). The Trier Social Stress Test: Principles and practice. *Neurobiology of Stress*, *6*, 113–126. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2016.11.001>
- Amaro, E., & Barker, G. J. (2006). Study design in fMRI: Basic principles. *Brain and Cognition*, *60*(3), 220–232. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2005.11.009>
- Arnsten, A. F., & Goldman-Rakic, P. S. (1998). Noise stress impairs prefrontal cortical cognitive function in monkeys: Evidence for a hyperdopaminergic mechanism. *Archives of General Psychiatry*, *55*(4):362-368. <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/article-abstract/1150004>

- Ashburner, J., & Friston, K. J. (2001). Why voxel-based morphometry should be used. *NeuroImage*, *14*(6), 1238–1243. <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0961>
- Bandler, R., Keay, K. A., Floyd, N., & Price, J. (2000). Central circuits mediating patterned autonomic activity during active vs. passive emotional coping. *Brain Research Bulletin*, *53*(1), 95–104. [https://doi.org/10.1016/S0361-9230\(00\)00313-0](https://doi.org/10.1016/S0361-9230(00)00313-0)
- Barrett, L. F., & Simmons, W. K. (2015). Interoceptive predictions in the brain. *Nature Reviews Neuroscience*, *16*(7), 419–429. <https://doi.org/10.1038/nrn3950>
- Bear, M., Connors, B., & Paradiso, M. A. (2020). *Neuroscience: Exploring the Brain* (4. ed.). Jones & Bartlett Learning.
- Benarroch, E. E. (1993). The central autonomic network: Functional organization, dysfunction, and perspective. *Mayo Clinic Proceedings*, *68*(10), 988–1001. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025619612622721>
- Bigham, E., McDannel, L., Luciano, I., & Salgado-Lopez, G. (2014). Effect of a brief guided imagery on stress. *Biofeedback*, *42*(1), 28–35. <https://doi.org/10.5298/1081-5937-42.1.07>
- Butler, E. A., Wilhelm, F. H., & Gross, F. F. (2006). Respiratory sinus arrhythmia, emotion, and emotion regulation during social interaction. *Psychophysiology*, *43*(6), 612–622. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2006.00467.x>
- Carreiras, M., Duñabeitia, J. A., & Molinaro, N. (2009). Consonants and vowels contribute differently to visual word recognition: ERPs of relative position priming. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)*, *19*, 2659–2670. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhp019>
- Caruana, F., Gerbella, M., Avanzini, P., Gozzo, F., Pelliccia, V., Mai, R., Abdollahi, R. O., Cardinale, F., Sartori, I., Lo Russo, G., & Rizzolatti, G. (2018). Motor and emotional behaviours elicited by electrical stimulation of the human cingulate cortex. *Brain: A Journal of Neurology*, *141*(10), 3035–3051. <https://doi.org/10.1093/brain/awy219>
- Catrambone, V., Greco, A., Vanello, N., Scilingo, E. P., & Valenza, G. (2019). Time-resolved directional brain–heart interplay measurement through synthetic data generation models. *Annals of Biomedical Engineering*, *47*(6), 1479–1489. <https://doi.org/10.1007/s10439-019-02251-y>
- Cechetto, D. F. (2014). Cortical control of the autonomic nervous system. *Experimental Physiology*, *99*(2), 326–331. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2013.075192>
- Chan, A. S., Han, Y. M. Y., & Cheung, M. (2008). Electroencephalographic (EEG) measurements of mindfulness-based triarchic body-pathway relaxation technique: A pilot study. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, *33*(1), 39–47. <https://doi.org/10.1007/s10484-008-9050-5>
- Coan, J. A., & Allen, J. J. B. (2007). *Handbook of Emotion Elicitation and Assessment*. Oxford University Press.

- Cole, P. M., Michel, M. K., & Teti, L. O. (1994). The development of emotion regulation and dysregulation: A clinical perspective. *Monographs of the Society for Research in Child Development*, 59(2), 73–100. <https://doi.org/10.2307/1166139>
- Coll, M. P., Hobson, H., Bird, G., & Murphy, J. (2021). Systematic review and meta-analysis of the relationship between the heartbeat-evoked potential and interoception. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 122, 190–200. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.12.012>
- Cortez, V. L., & Bugental, D. B. (1994). Children's visual avoidance of threat: A strategy associated with low social control. *Merrill-Palmer Quarterly*, 40(1), 82–97.
- Craig, A. D. (2011). Significance of the insula for the evolution of human awareness of feelings from the body. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1225(1), 72–82. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2011.05990.x>
- Crider, A., Glaros, A. G., & Gevirtz, R. N. (2005). Efficacy of *Biofeedback*-based treatments for temporomandibular disorders. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 30(4), 333–345. <https://doi.org/10.1007/s10484-005-8420-5>
- Critchley, H. D., Mathias, C. J., Josephs, O., O'Doherty, J., Zanini, S., Dewar, B. K., Cipolotti, L., Shallice, T., & Dolan, R. J. (2003). Human cingulate cortex and autonomic control. *Brain*, 126, 2139–2152. <https://doi.org/10.1093/brain/awg216>
- Critchley, H. D., Wiens, S., Rotshtein, P., Öhman, A., & Dolan, R. J. (2004). Neural systems supporting interoceptive awareness. *Nature Neuroscience*, 7(2), 189–195. <https://doi.org/10.1038/nn1176>
- Critchley, H. D., Nagai, Y., Gray, M. A., & Mathias, C. J. (2011). Dissecting axes of autonomic control in humans: Insights from neuroimaging. *Autonomic Neuroscience*, 161(1–2), 34–42. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2010.09.005>
- Critchley, H. D. & Harrison, N. A. (2013). Visceral influences on brain and behavior. *Neuron*, 77(4), 624–638.
- Cutsforth-Gregory, J. K., & Benarroch, E. E. (2017). Nucleus of the solitary tract, medullary reflexes, and clinical implications. *Neurology*, 88(12), 1187–1196. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003751>
- Del Pozo, J. M., Gevirtz, R. N., Scher, B., & Guarneri, E. (2004). *Biofeedback* treatment increases heart rate variability in patients with known coronary artery disease. *American Heart Journal*, 147(3), 545. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2003.08.013>
- Devinsky, O., Morrell, M. J., & Vogt, B. A. (1995a). Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain*, 118(1), 279–306. <https://doi.org/10.1093/brain/118.1.279>
- Drew, R. C., & Sinoway, L. I. (2012). Autonomic control of the heart. In D. Robertson, I. Biaggioni, G. Burnstock, P. A. Low, & J. F. R. Paton (Cur.), *Primer on the autonomic nervous system* (3. ed., pp. 177–180). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386525-0.00036-6>

- Dziembowska, I., Izdebski, P., Rasmus, A., Brudny, J., Grzelczak, M., & Cysewski, P. (2016). Effects of heart rate variability *Biofeedback* on EEG alpha asymmetry and anxiety symptoms in male athletes: A pilot study. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, *41*(2), 141–150. <https://doi.org/10.1007/s10484-015-9319-4>
- Elbert, T., Rockstroh, B., Lutzenberger, W., Kessler, M., Pietrowsky, R., & Birbaumer, N. (1988). Baroreceptor stimulation alters pain sensation depending on tonic blood pressure. *Psychophysiology*, *25*(1), 25–29. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1988.tb00953.x>
- Feng, C., Li, W., Tian, T., Luo, Y., Gu, R., Zhou, C., & Luo, Y. (2014). Arousal modulates valence effects on both early and late stages of affective picture processing in a passive viewing task. *Social Neuroscience*, *9*(4), 364–377. <https://doi.org/10.1080/17470919.2014.896827>
- Ferguson, M. L., & Katkin, E. S. (1996). Visceral perception, anhedonia, and emotion. *Biological Psychology*, *42*(1), 131–145. [https://doi.org/10.1016/0301-0511\(95\)05151-1](https://doi.org/10.1016/0301-0511(95)05151-1)
- Fernández-Alvarez, J., Grassi, M., Colombo, D., Botella, C., Cipresso, P., Perna, G., & Riva, G. (2022). Efficacy of bio- and neurofeedback for depression: A meta-analysis. *Psychological Medicine*, *52*(2), 201–216. <https://doi.org/10.1017/S0033291721004396>
- Fernandez-Ruiz, A., Sirota, A., Lopes-Dos-Santos, V., & Dupret, D. (2023). Over and above frequency: Gamma oscillations as units of neural circuit operations. *Neuron*, *111*(7), 936–953. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2023.02.026>
- Fink, G. (2010). *Stress Science: Neuroendocrinology*. Academic Press.
- First, M. B., Williams, J. B. W., Karg, R. S., & Spitzer, R. L. (2016). *User's guide for the SCID-5-CV Structured Clinical Interview for DSM-5® disorders: Clinical version*. American Psychiatric Publishing Inc.
- Frankel, B. L., Patel, D. J., Horwitz, D., Friedewald, W. T., & Gaarder, K. R. (1978). Treatment of hypertension with *Biofeedback* and relaxation techniques. *Psychosomatic Medicine*, *40*(4), 276.
- Fulham, M. J. (2004). Neuroimaging. In L. R. Squire (Cur.), *Encyclopedia of Neuroscience* (pp. 459–469). Academic Press.
- Garner, P. W., & Spears, F. M. (2000). Emotion regulation in low-income preschoolers. *Social Development*, *9*(2), 246–264. <https://doi.org/10.1111/1467-9507.00122>
- Gitler, A., Vanacker, L., De Couck, M., De Leeuw, I., & Gidron, Y. (2022). Neuromodulation applied to diseases: The case of HRV *Biofeedback*. *Journal of Clinical Medicine*, *11*(19). <https://doi.org/10.3390/jcm11195927>
- Glazer, H. I., & Laine, C. D. (2006). Pelvic floor muscle *Biofeedback* in the treatment of urinary incontinence: A literature review. *Applied psychophysiology and Biofeedback*, *31*(3), 187–201. <https://doi.org/10.1007/s10484-006-9010-x>
- Gratz, K. L., & Roemer, L. (2003). Multidimensional assessment of emotion regulation and dysregulation: development, factor structure, and initial validation of the Difficul-

- ties in Emotion Regulation Scale. *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment*, 26, 41–54.
- Hall, J. E. (2004). The pioneering use of systems analysis to study cardiac output regulation. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 287(5), R1009–R1011. <https://doi.org/10.1152/classicessays.00007.2004>
- Hansen, A. L., Johnsen, B. H., & Thayer, J. F. (2009). Relationship between heart rate variability and cognitive function during threat of shock. *Anxiety, Stress, & Coping*, 22(1), 77–89. <https://doi.org/10.1080/10615800802272251>
- Hosseiny, S. H., & Vaezmousavi, M. (2022). The role of practice in *arousal* regulation: improving the performance of skilled shooters. *Journal of Advanced Sport Technology*, 6(1), 123–135. <https://doi.org/10.22098/jast.2022.1832>
- Hughes, J. R. (2008). Gamma, fast, and ultrafast waves of the brain: Their relationships with epilepsy and behavior. *Epilepsy & Behavior*, 13(1), 25–31. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2008.01.011>
- Jänig, W. (Cur.). (2022). The autonomic nervous system: Functional anatomy and interoceptive afferents. In *The integrative action of the autonomic nervous system: Neurobiology of homeostasis* (2. ed., pp. 7–70). Cambridge University Press.
- Jasper. (1958). Ten-twenty electrode system of the international federation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 10, 371–375.
- Johnsen, B. H., Thayer, J. F., Laberg, J. C., Wormnes, B., Raadal, M., Skaret, E., Kvale, G., & Berg, E. (2003). Attentional and physiological characteristics of patients with dental anxiety. *Journal of Anxiety Disorders*, 17(1), 75–87. [https://doi.org/10.1016/S0887-6185\(02\)00178-0](https://doi.org/10.1016/S0887-6185(02)00178-0)
- Jones, C. L., Minati, L., Nagai, Y., Medford, N., Harrison, N. A., Gray, M., Ward, J., & Critchley, H. D. (2015). Neuroanatomical substrates for the volitional regulation of heart rate. *Frontiers in Psychology*, 6. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.00300>
- Jones, G. E. (1994). Perception of visceral sensations: A review of recent findings, methodologies, and future directions. In *Advances in psychophysiology: A research annual*, (Vol. 5, pp. 55–191). Jessica Kingsley Publishers.
- Kuwaki, T., & Zhang, W. (2010). Orexin neurons as *arousal*-associated modulators of central cardiorespiratory regulation. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 174(1), 43–54. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2010.04.018>
- Lagos, L., Vaschillo, E., Vaschillo, B., Lehrer, P., Bates, M., & Pandina, R. (2008). Heart rate variability *Biofeedback* as a strategy for dealing with competitive anxiety: A case study. *Biofeedback*, 36(3), 109–115.
- Lagos, L., Vaschillo, E., Vaschillo, B., Lehrer, P., Bates, M., & Pandina, R. (2011). Virtual Reality–assisted heart rate variability *Biofeedback* as a strategy to improve golf performance: A case study. *Biofeedback*, 39(1), 15–20. <https://doi.org/10.5298/1081-5937-39.1.11>

- Lane, R. D. (2008). Neural substrates of implicit and explicit emotional processes: A unifying framework for psychosomatic medicine. *Psychosomatic Medicine*, 70(2), 214. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e3181647e44>
- Lane, R. D., McRae, K., Reiman, E. M., Chen, K., Ahern, G. L. & Thayer, J. F. (2009). Neural correlates of heart rate variability during emotion. *Neuroimage*, 44(1), 213-222.
- Lane, R. D., Weidenbacher, H., Smith, R., Fort, C., Thayer, J. F., & Allen, J. J. B. (2013). Subgenual anterior cingulate cortex activity covariation with cardiac vagal control is altered in depression. *Journal of Affective Disorders*, 150(2), 565–570. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.02.005>
- Lang P. (1971). The application of psychophysiological methods to the study of psychotherapy and behavior modification. In A. E. Bergin & S. L. Garfield, *Handbook of Psychotherapy and Behavior Change*, (p. 75–125). Wiley.
- Lang, P. J. (1968). Fear reduction and fear behavior: Problems in treating a construct. In J. M. Shlien (Cur.), *Research in psychotherapy* (pp. 90–102). American Psychological Association. <https://doi.org/10.1037/10546-004>
- LeDoux, J. E. (2012). Evolution of human emotion: A view through fear. In M. A. Hofman & D. Falk (Cur.), *Progress in Brain Research* (Vol. 195, pp. 431–442). <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53860-4.00021-0>
- Ledoux. J. E. (2015). *Anxious*. Oneworld Publications.
- Lehrer, P., & Eddie, D. (2013). Dynamic processes in regulation and some implications for *Biofeedback* and biobehavioral interventions. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 38(2), 143–155. <https://doi.org/10.1007/s10484-013-9217-6>
- Linden, D. E. J. (2005). The P300: Where in the brain is it produced and what does it tell us?. *The Neuroscientist*, 11(6), 563–576. <https://doi.org/10.1177/1073858405280524>
- Linehan, M. (1993). *Cognitive-behavioral treatment of borderline personality disorder*. Guilford Press.
- Logothetis, N. K. (2008). What we can do and what we cannot do with fMRI. *Nature*, 453(7197), 869–878. <https://doi.org/10.1038/nature06976>
- Lovallo, W. (1975). The Cold Pressor test and autonomic function: A review and integration. *Psychophysiology*, 12(3), 268–282. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1975.tb01289.x>
- MacLean, P. D. (1955). The limbic system («visceral brain») and emotional behavior. *Archives of Neurology & Psychiatry*, 73(2), 130–134. <https://doi.org/10.1001/archneurpsyc.1955.02330080008004>
- Malik, M. (1998). Heart rate variability. *Current Opinion in Cardiology*, 13(1), 36.
- Martinovic, J., & Busch, N. A. (2011). High frequency oscillations as a correlate of visual perception. *International Journal of Psychophysiology*, 79(1), 32–38. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2010.07.004>

- McRitchie, D. A., & Törk, I. (1993). The internal organization of the human solitary nucleus. *Brain Research Bulletin*, *31*(1), 171–193. [https://doi.org/10.1016/0361-9230\(93\)90024-6](https://doi.org/10.1016/0361-9230(93)90024-6)
- Melnick, S. M., & Hinshaw, S. P. (2000). Emotion regulation and parenting in AD/HD and comparison boys: Linkages with social behaviors and peer preference. *Journal of Abnormal Child Psychology*, *28*(1), 73–86. <https://doi.org/10.1023/A:1005174102794>
- Michelini, L. C. (2007). Differential effects of vasopressinergic and oxytocinergic pre-autonomic neurons on circulatory control: Reflex mechanisms and changes during exercise. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, *34*(4), 369–376. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2007.04589.x>
- Montoya, P., Schandry, R., & Müller, A. (1993). Heartbeat evoked potentials (HEP): Topography and influence of cardiac awareness and focus of attention. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, *88*(3), 163–172. [https://doi.org/10.1016/0168-5597\(93\)90001-6](https://doi.org/10.1016/0168-5597(93)90001-6)
- Mueller, E. M., Stemmler, G., & Wacker, J. (2010). Single-trial electroencephalogram predicts cardiac acceleration: A time-lagged P-correlation approach for studying neurovisceral connectivity. *Neuroscience*, *166*(2), 491–500. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.12.051>
- Müller-Putz, G. R. & Gernot R. (2020). Electroencephalography. *Handbook of Clinical Neurology*, *168*(18), 249–262. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63934-9.00018-4>
- Nakao, M., Yano, E., Nomura, S., & Kuboki, T. (2003). Blood pressure-lowering effects of *Biofeedback* treatment in hypertension: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension Research*, *26*(1), 37–46. <https://doi.org/10.1291/hypres.26.37>
- Panitz, C., Wacker, J., Stemmler, G., & Mueller, E. M. (2013). Brain–heart coupling at the P300 latency is linked to anterior cingulate cortex and insula: A cardio-electroencephalographic covariance tracing study. *Biological Psychology*, *94*(1), 185–191. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2013.05.017>
- Panksepp, J. (2004). *Affective Neuroscience: The Foundations of Human and Animal Emotions*. Oxford University Press.
- Pfurtscheller, G. & Lopes da Silva, F. H. (1999). Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: Basic principles. *Clinical Neurophysiology*, *110*(11), 1842–1857. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(99\)00141-8](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(99)00141-8)
- Pfurtscheller, G., Neuper, C., & Krausz, G. (2000). Functional dissociation of lower and upper frequency mu rhythms in relation to voluntary limb movement. *Clinical Neurophysiology*, *111*(10), 1873–1879. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(00\)00428-4](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(00)00428-4)
- Phillips, C., & Ower, K. (2019). Anatomy of the sympathetic and parasympathetic nervous system. In A. Abd-Elseyed (Cur.), *Pain: A review guide* (pp. 9–14). Springer International Publishing. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-99124-5\\_2](https://doi.org/10.1007/978-3-319-99124-5_2)

- Pizzagalli, D. A., Oakes, T. R., & Davidson, R. J. (2003). Coupling of theta activity and glucose metabolism in the human rostral anterior cingulate cortex: An EEG/PET study of normal and depressed subjects. *Psychophysiology*, *40*(6), 939–949. <https://doi.org/10.1111/1469-8986.00112>
- Pollatos, O., Schandry, R., Auer, D. P., & Kaufmann, C. (2007). Brain structures mediating cardiovascular *arousal* and interoceptive awareness. *Brain Research*, *1141*, 178–187. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2007.01.026>
- Previtali, M. (1997). Hyperventilation Test. In E. Picano (Cur.), *Stress Echocardiography* (pp. 134–138). Springer. [https://doi.org/10.1007/978-3-662-10090-5\\_17](https://doi.org/10.1007/978-3-662-10090-5_17)
- Prinsloo, G. E., Rauch, H. G. L., Karpul, D., & Derman, W. E. (2013). The effect of a single session of short duration heart rate variability *Biofeedback* on EEG: A pilot study. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, *38*(1), 45–56. <https://doi.org/10.1007/s10484-012-9207-0>
- Werner, N. S., Jung, K., Duschek, S. & Schandry, R. (2009). Enhanced cardiac perception is associated with benefits in decision-making. *Psychophysiology*, *46*, 1123–1129.
- Pollatos, O. & Schandry, R. (2004). Accuracy of heartbeat perception is reflected in the amplitude of the heartbeat-evoked brain potential. *Psychophysiology*, *41*, 476–482.
- Rains, J. C. (2008). Change mechanisms in EMG *Biofeedback* training: Cognitive changes underlying improvements in tension headache. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, *48*(5), 735–736. [https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2008.01119\\_1.x](https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2008.01119_1.x)
- Rajan, V., Cuevas, K., & Bell, M. A. (2021). Memory binding and theta EEG during middle childhood. *Developmental Psychobiology*, *63*(6), e22124. <https://doi.org/10.1002/dev.22124>
- Rankin, C. H., Abrams, T., Barry, R. J., Bhatnagar, S., Clayton, D. F., Colombo, J., Coppola, G., Geyer, M. A., Glanzman, D. L., Marsland, S., McSweeney, F. K., Wilson, D. A., Wu, C. F., & Thompson, R. F. (2009). Habituation revisited: An updated and revised description of the behavioral characteristics of habituation. *Neurobiology of Learning and Memory*, *92*(2), 135–138. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2008.09.012>
- Reiner, R. (2008). Integrating a portable *Biofeedback* device into clinical practice for patients with anxiety disorders: Results of a pilot study. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, *33*(1), 55–61. <https://doi.org/10.1007/s10484-007-9046-6>
- Riemann, B. L., & Lephart, S. M. (2002). The sensorimotor system: The physiologic basis of functional joint stability. *Journal of Athletic Training*, *37*(1), 71–79.
- Rocha, E. A., Mehta, N., Távora-Mehta, M. Z. P., Roncari, C. F., Cidrão, A. A. de L., & Neto, J. E. (2021). Dysautonomia: A forgotten condition. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, *116*(4).
- Saha, S., Dey, D., Bhattacharyya, I. M., & Das, A. (2015, 12-13 marzo). *An investigation on Biofeedback analysis and psychosomatic applications* [Relazione a convegno]. 2015 International Conference on Recent Developments in Control, Automation and

- Power Engineering (RDCAPE). Noida, India.  
<https://doi.org/10.1109/RDCAPE.2015.7281366>
- Schandry, R. (1981). Heart beat perception and emotional experience. *Psychophysiology*, *18*(4), 483–488. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1981.tb02486.x>
- Schandry, R., Sparrer, B., & Weitkunat, R. (1986). From the heart to the brain: A study of heartbeat contingent scalp potentials. *International Journal of Neuroscience*, *30*(4), 261–275. <https://doi.org/10.3109/00207458608985677>
- Schumann, A., De La Cruz, F., Köhler, S., Brotte, L., & Bär, K.-J. (2021). The influence of heart rate variability *Biofeedback* on cardiac regulation and functional brain connectivity. *Frontiers in Neuroscience*, *15*, 691988. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.691988>
- Seyler, D. J., Kirk, E. P., & Ashcraft, M. H. (2003). Elementary subtraction. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, *29*(6), 1339–1352. <https://doi.org/10.1037/0278-7393.29.6.1339>
- Shouman, K., & Benarroch, E. E. (2021). Central Autonomic Network. In S. Chokroverty & P. Cortelli (Cur.), *Autonomic Nervous System and Sleep: Order and Disorder* (pp. 9–18). Springer International Publishing.
- Siegrist, M. (1997). Test-retest reliability of different versions of the Stroop Test. *The Journal of Psychology*, *131*(3), 299–306. <https://doi.org/10.1080/00223989709603516>
- Smith, E. E., Zambrano-Vazquez, L., & Allen, J. J. B. (2016). Patterns of alpha asymmetry in those with elevated worry, trait anxiety, and obsessive-compulsive symptoms: A test of the worry and avoidance models of alpha asymmetry. *Neuropsychologia*, *85*, 118–126. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2016.03.010>
- Takahashi, T., Murata, T., Hamada, T., Omori, M., Kosaka, H., Kikuchi, M., Yoshida, H., & Wada, Y. (2005). Changes in EEG and autonomic nervous activity during meditation and their association with personality traits. *International Journal of Psychophysiology*, *55*(2), 199–207. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2004.07.004>
- Taylor, J., & Wilson, G. S. (2002). Intensity regulation and sport performance. In *Exploring sport and exercise psychology* (2. ed, pp. 99–130). American Psychological Association. <https://doi.org/10.1037/10465-006>
- Ter Horst, G. J. (1999). Central autonomic control of the heart, angina, and pathogenic mechanisms of post-myocardial infarction depression. *European Journal of Morphology*, *37*(4–5), 257–266. <https://doi.org/10.1076/ejom.37.4.257.4722>
- Thayer, J. F., & Brosschot, J. F. (2005). Psychosomatics and psychopathology: Looking up and down from the brain. *Psychoneuroendocrinology*, *30*(10), 1050–1058. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2005.04.014>
- Thayer, J. F., & Lane, R. D. (2000). A model of neurovisceral integration in emotion regulation and dysregulation. *Journal of Affective Disorders*, *61*(3), 201–216. [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(00\)00338-4](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(00)00338-4)

- Thayer, J. F., & Lane, R. D. (2009). Claude Bernard and the heart–brain connection: Further elaboration of a model of neurovisceral integration. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 33(2), 81–88. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2008.08.004>
- Thompson, R. A., & Calkins, S. D. (1996). The double-edged sword: Emotional regulation for children at risk. *Development and Psychopathology*, 8(1), 163–182. <https://doi.org/10.1017/S0954579400007021>
- Valenza, G., Greco, A., Gentili, C., Lanata, A., Toschi, N., Barbieri, R., Sebastiani, L., Menicucci, D., Gemignani, A., & Scilingo, E. P. (2016, 16-20 agosto). *Brain-heart linear and nonlinear dynamics during visual emotional elicitation in healthy subjects* [Relazione a convegno]. 2016 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), 38. convegno annuale, Orlando, FL, USA. <https://doi.org/10.1109/EMBC.2016.7591971>
- Vallar, G., & Papagno, C. (2018). *Manuale di neuropsicologia. Clinica ed elementi di riabilitazione*. Il Mulino.
- Van Doren, J., Arns, M., Heinrich, H., Vollebregt, M. A., Strehl, U., & K. Loo, S. (2019). Sustained effects of neurofeedback in ADHD: A systematic review and meta-analysis. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 28(3), 293–305. <https://doi.org/10.1007/s00787-018-1121-4>
- Venkatraman, A., Edlow, B. L., & Immordino-Yang, M. H. (2017). The Brainstem in emotion: A review. *Frontiers in Neuroanatomy*, 11. <https://doi.org/10.3389/fnana.2017.00015>
- Wang, H.-M., & Huang, S.-C. (2012). SDNN/RMSSD as a Surrogate for LF/HF: A revised investigation. *Modelling and Simulation in Engineering*, 2012(1), 931943. <https://doi.org/10.1155/2012/931943>
- White, T. W., Holmes, D. S., & Bennett, D. H. (1977). Effects of instructions, *Biofeedback*, and cognitive activities on heart rate control. *Journal of Experimental Psychology: Human Learning and Memory*, 3(4), 477–484. <https://doi.org/10.1037/0278-7393.3.4.477>
- Whitehead, W. E., Drescher, V. M., Heiman, P., & Blackwell, B. (1977). Relation of heart rate control to heartbeat perception. *Biofeedback and self-regulation*, 2(4), 371–392. <https://doi.org/10.1007/BF00998623>
- Williams, D. P., Cash, C., Rankin, C., Bernardi, A., Koenig, J., & Thayer, J. F. (2015). Resting heart rate variability predicts self-reported difficulties in emotion regulation: A focus on different facets of emotion regulation. *Frontiers in Psychology*, 6. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.00261>
- Williams, D. P., Feeling, N. R., Hill, L. K., Spangler, D. P., Koenig, J., & Thayer, J. F. (2017). Resting heart rate variability, facets of rumination and trait anxiety: Implications for the perseverative cognition hypothesis. *Frontiers in Human Neuroscience*, 11. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00520>

Yi Wen, T., & Mohd Aris, S. A. (2020). Electroencephalogram (EEG) stress analysis on alpha/beta ratio and theta/beta ratio. *Indonesian Journal of Electrical Engineering and Computer Science*, 17(1), 175. <https://doi.org/10.11591/ijeecs.v17.i1.pp175-182>

Yu, B., Funk, M., Hu, J., Wang, Q., & Feijs, L. (2018). *Biofeedback* for everyday stress management: A systematic review. *Frontiers in ICT*, 5. <https://doi.org/10.3389/fict.2018.00023>

Zavodna, E., Hruskova, J., Budinskaya, K., Novakova, Z., Hrstkova, H., Brazdova, L., & Honzikova, N. (2015, 6-9 settembre). *The development of LF/HF ratio and its dependence on the mean heart rate in children and adolescents* [Relazione a convegno]. 2015 Computing in Cardiology Conference (CinC), Nizza, Francia. <https://doi.org/10.1109/CIC.2015.7411093>

Zeman, J., & Garber, J. (1996). Display rules for anger, sadness, and pain: It depends on who is watching. *Child Development*, 67(3), 957–973. <https://doi.org/10.1111/j.1467-8624.1996.tb01776.x>