



**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA**

**Dipartimento di Psicologia dello Sviluppo e della Socializzazione (DPSS)**

**Corso di Laurea Triennale in Scienze psicologiche dello sviluppo,  
della personalità e delle relazioni interpersonali**

**Tesi di Laurea Triennale**

**Relazione tra stress percepito e HRV nelle fasi del ciclo mestruale:  
un'indagine sperimentale**

*Relationship between perceived stress and HRV across menstrual cycle phases:  
an experimental investigation*

***Relatore***

**Prof. Campana Gianluca**  
Dipartimento di Psicologia Generale (DPG)

***Correlatrice***

**Dott.ssa Moret Beatrice**

***Correlatrice***

**Dott.ssa Cremonese Elisabetta**

***Laureanda: Rutili Mikela***

***Matricola: 2075727***

Anno Accademico 2024/2025

## INDICE

<b>RIASSUNTO .....</b>	<b>3</b>
<b>CAPITOLO 1 .....</b>	<b>4</b>
<b>1.1 CICLO MESTRUALE .....</b>	<b>4</b>
1.1.1 Regolazione ormonale: asse ipotalamo-ipofisi-ovaie.....	4
1.1.2 Fasi del ciclo ovarico.....	5
1.1.3 Effetti della fluttuazione ormonale durante il ciclo mestruale.....	6
<b>1.2 SISTEMA NERVOSO AUTONOMO E RISPOSTA FISIOLGICA ALLO STRESS ...</b>	<b>7</b>
1.2.1 Organizzazione funzionale del sistema nervoso autonomo.....	8
1.2.2 Sistema nervoso autonomo e fluttuazione degli ormoni sessuali .....	9
1.2.3 Ruolo del sistema nervoso autonomo nella resilienza allo stress .....	9
1.2.4 HRV: indice dell'equilibrio autonomo come indicatore di stress .....	11
1.2.5 HRV e fasi del ciclo mestruale .....	13
<b>1.3 STRESS PERCEPITO .....</b>	<b>14</b>
1.3.1 Concetto di stress percepito.....	14
1.3.2 Misurazione dello stress percepito: PSS-10 .....	15
1.3.3 Stress percepito e fasi del ciclo mestruale .....	16
<b>CAPITOLO 2 .....</b>	<b>17</b>
<b>2.1 INTRODUZIONE PROGETTO CICLO .....</b>	<b>17</b>
<b>2.2 IPOTESI DI RICERCA .....</b>	<b>17</b>
<b>2.3 METODO .....</b>	<b>19</b>
2.3.1 Le partecipanti .....	19
2.3.2 Strumentazione .....	20
2.3.3 Procedura.....	21
<b>2.4 ANALISI DEI DATI E RISULTATI .....</b>	<b>21</b>
2.4.1 <i>Preprocessing</i> dei dati .....	21
2.4.2 Analisi statistica.....	22
2.4.3 Risultati.....	25
<b>2.5 DISCUSSIONE .....</b>	<b>26</b>
<b>2.6 LIMITI E PROSPETTIVE FUTURE .....</b>	<b>28</b>
<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>30</b>
<b>APPENDICE A.....</b>	<b>39</b>

## **RIASSUNTO**

È un luogo comune ormai estremamente diffuso l'idea che le donne siano più stressate ed irritabili nei giorni che precedono le mestruazioni. La presente ricerca nasce dal desiderio di comprendere ed esplorare quanto ci sia di fondato in una simile convinzione, che risulta ancora poco approfondita in ambito scientifico.

Per comprendere l'impatto che il ciclo mestruale ha sulla risposta allo stress, è fondamentale approfondirne le fasi che lo compongono e l'interazione col sistema nervoso autonomo, responsabile della regolazione fisiologica e dell'adattamento agli stimoli. A questo scopo, sarà utile analizzare due componenti dello stress: una fisiologica, rilevata tramite variabilità della frequenza cardiaca e considerata indice dell'attività autonoma, ed una soggettiva, valutata attraverso il costrutto di "stress percepito".

La presente ricerca si colloca all'interno del più ampio progetto "CICLO" e nello specifico mira ad esplorare la relazione tra le due dimensioni di stress nelle diverse fasi del ciclo mestruale. Attraverso i dati raccolti, sono state confrontate la fase follicolare e la fase luteale, considerando lo stress percepito (PSS-10) e la variabilità della frequenza cardiaca (HRV) a riposo, in un campione di dieci studentesse eumenorreiche. Le ipotesi prevedono la presenza di livelli più elevati di stress percepito ed una diminuzione dei valori di HRV nella fase luteale, con l'obiettivo di esplorare l'eventuale relazione tra queste due componenti nelle due fasi del ciclo.

I risultati ottenuti contribuiscono a far luce sui meccanismi psicofisiologici che collegano il ciclo mestruale allo stress, offrendo nuovi spunti di riflessione e di approfondimento circa questa relazione, in particolar modo in fase luteale, con l'auspicio che possa divenire oggetto di studi futuri.

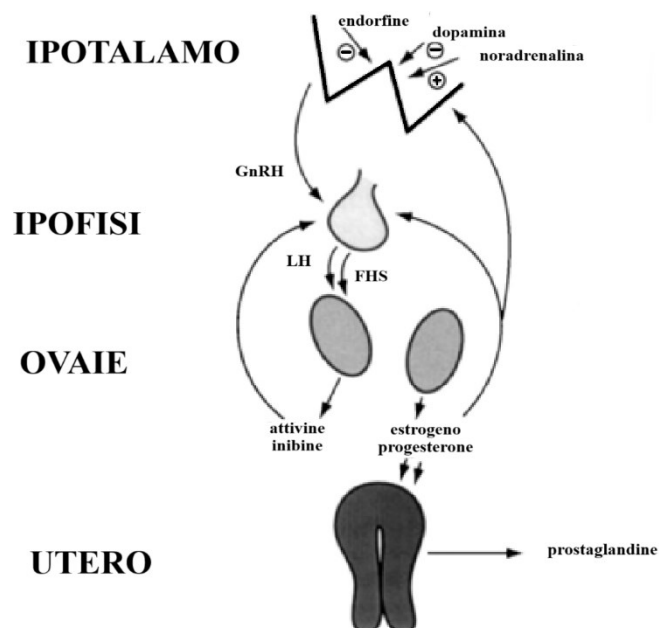
# CAPITOLO 1

## 1.1 CICLO MESTRUALE

Il ciclo mestruale è un complesso ritmo biologico di natura circatrigintana, cioè di 30 giorni, che scandisce la vita delle donne in età fertile dal menarca, che segna il termine della pubertà, all'inizio della menopausa (Park et al., 2002). Inizia col primo giorno di mestruazione e termina con quello della mestruazione successiva, con una durata considerata normale tra i 21 e i 37 giorni (Long, 1990). Comprendere i complessi processi che regolano questo ritmo è fondamentale per coglierne le ripercussioni sul corpo e la mente della donna.

### 1.1.1 Regolazione ormonale: asse ipotalamo-ipofisi-ovaie

La ritmicità del ciclo mestruale è coordinata dall'interazione tra strutture cerebrali, come l'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio, e gli ormoni sessuali, che agiscono come modulatori ed effettori (vedi Figura 1.1). L'ipotalamo secreta in impulsi l'ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRH) e lo manda verso l'ipofisi anteriore. Il GnRH stimola quest'ultima a produrre e rilasciare gli ormoni follicolo-stimolante (FSH) e luteinizzante (LH) (Silberstein & Merriam, 2000). I due ormoni vengono rilasciati nel sangue e agiscono sulle ovaie, stimolando la produzione degli ormoni steroidei sessuali delle cellule follicolari: estrogeni e progesterone, i quali, una volta raggiunto l'utero, promuovono la maturazione dell'endometrio uterino (Hawkins & Matzuk, 2008).



**Figura 1.1.** Fisiologia dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio (Silberstein & Merriam, 2000).

Questa complessa fluttuazione ormonale scandisce due cicli distinti ma interconnessi: uno a livello ovarico, articolato in fase follicolare, ovulazione e fase luteale; l'altro a livello endometriale, costituito dalle fasi proliferativa, secretoria e mestruale (Thiyagarajan et al., 2025).

### **1.1.2 Fasi del ciclo ovarico**

La maggior parte delle ricerche sul ciclo mestruale si basa sul confronto tra la fase follicolare e quella luteale. Per lo studio delle influenze che gli ormoni ovarici hanno sulle variabili che si vogliono indagare, risulta fondamentale comprendere le loro fluttuazioni in queste due fasi, come mostrato in Figura 1.2 (Schmalenberger et al., 2021).

#### **Fase follicolare**

È il periodo che va dal primo giorno di mestruazione al giorno dell'ovulazione incluso (Fehring et al., 2006), con durata variabile tra i 10 e i 14 giorni (Park et al., 2002). La crescita dei follicoli ovarici, stimolata dal rilascio dell'ormone FSH, causa la produzione di estrogeni, in particolare di estradiolo. I bassi livelli di estradiolo in fase precoce inducono un meccanismo di feedback negativo sull'ipofisi, riducendo i livelli di FSH. Con la fase follicolare tardiva avviene la maturazione del follicolo dominante ed i livelli di estradiolo aumentano sensibilmente. Questo determina un ulteriore calo dell'FSH ed un aumento graduale dei livelli di LH. Tale dinamica conduce alla degenerazione dei follicoli non dominanti e alla completa maturazione di quello dominante, che si prepara all'ovulazione (Park et al., 2002). Contemporaneamente nell'utero avviene la fase proliferativa: l'aumento di estradiolo stimola la crescita dell'endometrio, che si ispessisce per accogliere un'eventuale gravidanza dopo l'ovulazione (Thiyagarajan et al., 2025).

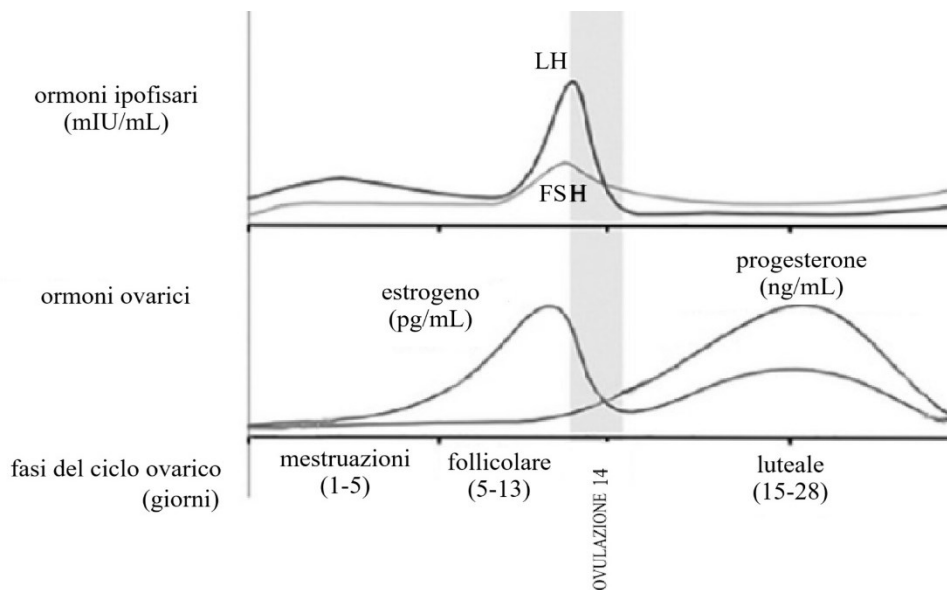
#### **Ovulazione**

L'estrogeno, raggiunto il livello critico, provoca un feedback positivo sull'ipotalamo, che aumenta il rilascio di GnRH inducendo un picco di LH. Di conseguenza, il follicolo si rompe e rilascia l'ovocita circa 14 giorni prima dell'inizio delle prossime mestruazioni (Holesh et al., 2023).

#### **Fase luteale**

È il periodo che va dal giorno successivo all'ovulazione al giorno precedente il ciclo successivo (Fehring et al., 2006). Quanto rimasto del follicolo dominante si trasforma in corpo luteo, che produce un picco di progesterone ed uno più contenuto di estrogeni. Sul finire di questa fase, i livelli di estrogeni e LH si riducono, tornando a quelli tipici della fase follicolare. In caso di non avvenuta fecondazione, il corpo luteo regredisce ed il progesterone cala. Questo calo permette un nuovo aumento di FSH, che stimola la crescita di nuovi follicoli e l'inizio di un nuovo ciclo mestruale (Park et al., 2002). Nell'utero si ha contemporaneamente la fase secretoria: il progesterone prepara l'endometrio ad un eventuale impianto dell'ovulo fecondato. Se non avviene l'impianto dell'ovulo,

col calo di progesterone ed estradiolo si ha la degenerazione dell'endometrio, causa del sanguinamento. (Thiyagarajan, D. K., et al.; 2025).



**Figura 1.2.** Concentrazioni plasmatiche degli ormoni durante un tipico ciclo mestruale ovulatorio di 28 giorni (Iacovides et al., 2015).

### 1.1.3 Effetti della fluttuazione ormonale durante il ciclo mestruale

Le fluttuazioni ormonali che definiscono le fasi del ciclo mestruale influenzano il corpo femminile non solo a livello riproduttivo (Muizzuddin et al., 2005). Numerosi studi hanno indagato il ruolo di questi ormoni, in particolare quelli ovarici, nelle funzioni neurologiche e psicologiche (Farage et al., 2008). Estrogeni e progesterone, infatti, sebbene presenti in entrambi i sessi, nelle donne sono ciclicamente variabili a causa del ciclo mestruale e cambiano con l'età (Dearing et al., 2022). L'aumento dei livelli di estrogeni ha avvio nella pubertà e segna l'inizio di importanti periodi di transizione ormonale nell'arco di tutta la vita della donna (Park et al., 2002): aumentano in gravidanza, diminuiscono postpartum (Galea et al., 2001) ed in perimenopausa, fino a calare in menopausa (Park et al., 2002). Siffatti momenti di cambiamento sembrano essere accompagnati da tassi di incidenza di disturbi dell'umore come la depressione (Cohen et al., 2006).

Tuttavia, le fluttuazioni ormonali non sono circoscritte ai grandi eventi della vita riproduttiva, ma, poiché sono iscritte nella quotidianità femminile, è importante studiarne l'impatto sulla vita di tutti i giorni. In particolare, è stata data molta attenzione alla tendenza alle variazioni cicliche del tono dell'umore, prima o durante le mestruazioni, con conseguente malessere soggettivo, tanto da parlare di "bioritmi fisiologici circamensili associati ad analoghi 'psicoritmi' ad essi sincronizzati" (Pancheri, 1980, p. 212). In particolare, l'estradiolo, che raggiunge i suoi livelli massimi nella fase follicolare, è stato associato ad effetti positivi su alcune funzioni cognitive, come la memoria verbale, sull'umore

e sulla motivazione. (Sherwin, 1996). Questi effetti sono in parte mediati dalla capacità di tale ormone di modulare il sistema dopaminergico e serotoninergico, che svolgono un ruolo centrale nella regolazione affettiva e motivazionale (Barth et al., 2015). Ancora, vi sono ipotesi secondo cui livelli più elevati di estrogeni possano proteggere da sintomi psichiatrici e bassi livelli ne aumentino la vulnerabilità (Handy et al., 2022). Per quanto riguarda il progesterone invece, le sue influenze sul corpo sono meno studiate e più limitate, ma rappresentano comunque un importante fattore determinante (Farage et al., 2008). In alcuni casi, tale ormone è stato associato ad una riduzione dell'attività dopaminergica, con possibili implicazioni negative su umore e motivazione, soprattutto in assenza di un precedente picco di estrogeno. Tuttavia, sembra esserci un'interazione non lineare con l'estradiolo: in sua presenza, il progesterone può anche facilitare il rilascio di dopamina (Barth et al., 2015). Altri studi hanno rivelato che elevati livelli di progesterone possono influenzare la sensibilità agli stimoli sociali, indipendentemente dall'intenzione che si percepisce da essi. Si cerca di spiegare tale sensibilità in termini adattivi: in vista della possibile gravidanza, questo ormone facilita l'evitamento del pericolo e la ricerca di alleanze sociali (Maner & Miller, 2014).

In generale, in fase luteale è spesso riportata la comparsa di sintomi fisiologici, cognitivi ed emotivi, comuni a molte donne che ovulano (González-Flores, 2018; Johnson, 2004). Secondo studi epidemiologici, solo il 10% delle donne non presenta sintomi in questa fase, mentre circa il 50% riporta sintomi lievi e transitori. Tuttavia, circa il 40% delle donne sperimenta sintomi negativi, di cui per il 25% sono fastidiosi ma non disabilitanti, mentre per il 10–15% assumono un'intensità clinicamente significativa, arrivando a 3–5% dei casi in cui si ha una marcata compromissione funzionale (Johnson, 2004). Le variazioni di estrogeni e progesterone sono state correlate a questi sintomi e, in particolare, sembra esserci una relazione tra le loro concentrazioni e condizioni come la sindrome premestruale (*premenstrual syndrome*, PMS) ed il disturbo disforico premestruale (*premenstrual dysphoric disorder*, PMDD) (González-Flores, 2018). Con PMS si intende un gruppo di sintomi emotivi, fisiologici e comportamentali che compaiono generalmente prima delle mestruazioni, in fase luteale, e scompaiono coi primi giorni di mestruazioni. Quando i sintomi sono così debilitanti da compromettere ed interferire con la qualità della vita della donna, si parla di PMDD (Liu et al., 2024).

## **1.2 SISTEMA NERVOSO AUTONOMO E RISPOSTA FISIOLÓGICA ALLO STRESS**

Le fluttuazioni ormonali che caratterizzano il ciclo mestruale esercitano un'influenza significativa sul sistema nervoso autonomo (SNA), responsabile della regolazione di molteplici funzioni fisiologiche, tra cui la risposta allo stress. In questa sezione verrà approfondito come estrogeni e progesterone siano associati ai cambiamenti nell'attività delle componenti del SNA, con

potenziali effetti sulle capacità dell'organismo di adattarsi agli stimoli. Un indicatore impiegato per la valutazione delle funzioni autonome è la variabilità della frequenza cardiaca (*Heart Rate Variability*, HRV), attraverso cui è possibile indagare la reattività fisiologica allo stress. Comprendere l'influenza del ciclo mestruale sul SNA permette di cogliere le differenze nella risposta allo stress tra le varie fasi del ciclo mestruale.

### **1.2.1 Organizzazione funzionale del sistema nervoso autonomo**

Il SNA regola le funzioni viscerali e/o involontarie, come il battito cardiaco, la respirazione, il metabolismo e la digestione (McCorry, 2007). È costituito da una rete di neuroni pregangliari e postgangliari che collegano il sistema nervoso centrale agli organi bersaglio, assumendo un ruolo determinante per il mantenimento dell'omeostasi (Gibbons, 2019).

Il SNA esercita maggior controllo dell'*output* autonomo grazie alla sua divisione in due branche, simpatica e parasimpatica, che, alternandosi, contribuiscono in maniera sinergica al mantenimento dell'equilibrio dell'organismo (Raymond et al., 2024). Il sistema nervoso simpatico ha origine dai segmenti toracici e lombari del midollo spinale. A livello pregangliare, i nervi simpatici rilasciano acetilcolina (Trapanotto, 2001), mentre a livello postgangliare rilasciano noradrenalina, che, raggiunti i recettori adrenergici degli organi bersaglio, induce le risposte allo stress (Hall & Hall, 2021). La sua funzione è "ergotropica", in quanto mette l'organismo in azione, in particolare di fronte alle situazioni di allerta o pericolo, contribuendo in maniera preponderante ad una risposta di tipo "*flight or fight*" (Katzung, 2018). Il sistema nervoso parasimpatico ha origine da alcuni nervi cranici, tra cui il nervo vago, e dai segmenti sacrali del midollo spinale. Le fibre postgangliari rilasciano acetilcolina, che, agendo sui recettori muscarinici, promuove il recupero e la conservazione dell'energia (Hall & Hall, 2021). La funzione del parasimpatico è definita "trofotropica", in quanto favorisce i processi di riposo, digestione e rigenerazione, detti anche "*rest and digest*", mantenendo le normali funzioni basali e ristabilendo l'equilibrio dopo l'esposizione a stimoli stressanti (Katzung, 2018).

Seppure le due branche sembrino avere azioni antagoniste, il controllo autonomo non si riduce ad un continuum tra predominanza simpatica e parasimpatica: l'attivazione di una non implica necessariamente la disattivazione dell'altra. Il modello di "spazio autonomo bivariato" mostra come le attivazioni dei due sistemi siano indipendenti, chiarendo così dinamiche psicofisiologiche che risultano complesse (Berntson et al., 1993). I due rami possono attivarsi e disattivarsi reciprocamente o contemporaneamente, in base alle circostanze (Porges, 1995a). In generale, operano in modo armonico per mantenere l'equilibrio corporeo e garantire risposte fisiologiche flessibili adeguate alle sfide quotidiane, favorendo il ritorno alla stabilità (Raymond et al., 2024).

### **1.2.2 Sistema nervoso autonomo e fluttuazione degli ormoni sessuali**

La letteratura ha ampiamente discusso la relazione tra SNA e ciclo mestruale, considerando il potenziale impatto degli ormoni sessuali sulla funzione autonoma. È stata osservata, infatti, un'alterazione della funzione del SNA in diversi periodi del ciclo riproduttivo e fasi del ciclo mestruale (de Zambotti et al., 2017), con possibili effetti sui cambiamenti dell'umore nel periodo premestruale (Farage et al., 2008). L'interesse verso questa relazione è nato da studi come quello di Sigmon e colleghi (2000), in cui è stata osservata una risposta maggiore agli stimoli ansiogeni nelle donne con disturbo da panico rispetto ai controlli con disturbo d'ansia.

Studi epidemiologici hanno rilevato nelle donne in premenopausa un rischio di malattie cardiovascolari inferiore rispetto agli uomini e alle donne in postmenopausa (Kannel et al., 1976). Le ipotesi di Saleh & Connell (2007) suggeriscono che l'incremento del rischio cardiovascolare nelle donne dopo la menopausa sia attribuibile alla carenza di estrogeni e progesterone. In particolare, hanno dimostrato che l'estrogeno agisca a livello centrale nella modulazione del SNA con effetti di protezione cardiovascolare: aumentano l'attività parasimpatica vagale e diminuiscono quella simpatica. Al contrario, gli studi di Genazzani e colleghi (2000) hanno rivelato che il progesterone agisca a livello opposto, portando all'aumento del rilascio centrale di noradrenalina. Recenti studi confermano che il declino di questi ormoni durante la transizione alla menopausa altera il bilanciamento simpato-vagale, con conseguenti disfunzioni del SNA in termini di vulnerabilità cardiovascolare e cognitiva (Schwarz et al., 2024). Tali effetti sembrano dovuti alla presenza di recettori per gli estrogeni ed il progesterone in strutture chiave del sistema nervoso centrale, come il tronco encefalico e l'ipotalamo (Kelly et al., 2005; Littlejohn et al., 2020; Zhang et al., 2024).

Le recenti ricerche sull'eziologia della sindrome premestruale hanno evidenziato il possibile coinvolgimento del SNA, ipotizzando che un'alterazione del suo funzionamento sia associata a diversi sintomi psicosomatici e comportamentali tipici del periodo premestruale. Ciò suggerisce che anche una lieve disfunzione del SNA potrebbe indurre un'ampia gamma di fenomeni psicofisiologici, determinando la sintomatologia premestruale. Inoltre, nei casi più gravi, come nel PMDD, la funzione simpato-vagale risulterebbe ulteriormente compromessa, in modo potenzialmente indipendente dalla fase del ciclo, suggerendo una vulnerabilità autonoma sottostante. (Matsumoto et al., 2007).

### **1.2.3 Ruolo del sistema nervoso autonomo nella resilienza allo stress**

Riconosciuto il coinvolgimento del SNA nel mantenimento delle funzioni fisiologiche, risulta fondamentale considerare il suo contributo di fronte a condizioni che ne minacciano la stabilità. Lo stress è un concetto complesso che non ha ancora trovato una definizione univoca, ma l'*APA Dictionary of Psychology* (2018) lo definisce come “la risposta fisiologica o psicologica a fattori di

stress interni o esterni” che “comporta cambiamenti che interessano quasi ogni sistema del corpo, influenzando il modo in cui le persone si sentono e si comportano”.

Le prime formulazioni sullo stress risalgono al concetto di “omeostasi” di Cannon, secondo cui la stabilità dell’ambiente interno all’organismo è mantenuta da coordinati processi fisiologici (Goldstein & McEwen, 2002). Cannon parlò di risposta “*flight or fight*”, che, attraverso l’attivazione dell’unità simpatico-surrenale, permette all’organismo di far fronte agli eventi minacciosi per l’omeostasi (Goldstein & Kopin, 2007). Selye diede la prima definizione di stress, “*the nonspecific response of the body to any demand made upon it*”, ed introdusse il concetto di Sindrome Generale di Adattamento (G.A.S.) (Selye, 1976). La G.A.S. si compone di tre fasi: la “reazione di allarme”, coincidente con la risposta “*flight or fight*” di Cannon, la fase di adattamento o resistenza al fattore stressante col tentativo di ristabilimento dell’omeostasi, ed infine, se lo stress persiste nel tempo, la fase di esaurimento e morte dell’organismo (Goldstein & Kopin, 2007). La risposta aspecifica di cui parla Selye, in seguito identificata come sistema di risposta allo stress, è fondamentale per il ripristino dell’omeostasi ma, se eccessiva o inadeguata, diventa dannosa per l’individuo. Simili concetti hanno contribuito alle definizioni di allostasi e carico allostatico (Pereira et al., 2017).

Con allostasi, termine introdotto da Sterling ed Eyer, si intende il processo attraverso cui l’organismo, per il contributo del SNA e dell’asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA), si adatta a stimoli interni o esterni. Tuttavia, quando tali sistemi sono iperattivi, ipoattivi o non correttamente disattivati, si genera uno squilibrio nell’organismo, noto come carico allostatico. Il carico allostatico si verifica quando i due sistemi sono sovraccarichi o, non rispondendo adeguatamente alla sfida iniziale, inducono altri sistemi a reagire in modo eccessivo, oppure non si spengono al termine dell’evento stressante. L’interruzione della risposta allo stress è fondamentale perché i sistemi si disattivino, così da non causare danni o favorire patologie (McEwen, 1998). Le richieste accumulate per un periodo di tempo prolungato, infatti, rendono la risposta allo stress cronicamente attiva, con alterazioni a lungo termine su fisiologia e comportamento (Jiryis et al., 2022).

Il primo sistema ad attivarsi in risposta allo stress è quello simpatico, che, col rilascio di adrenalina e noradrenalina, provoca una serie di modificazioni fisiologiche, tra cui: aumento della frequenza cardiaca e respiratoria, mobilitazione del glucosio, vasodilatazione periferica e vasocostrizione viscerale (Dearing et al., 2022). Tuttavia, l’attivazione del simpatico è breve grazie all’intervento del parasimpatico, che garantisce una disattivazione riflessa della risposta di allarme (Ulrich-Lai & Herman, 2009). Se lo stimolo persiste, l’attività prosegue attraverso la midollare del surrene, che rilascia catecolamine nel circolo sanguigno (McCorry, 2007). In condizioni di stress

cronico interviene anche l'asse HPA, che produce il cortisolo, un ormone che modula il metabolismo, la risposta immunitaria e la regolazione del SNA (Everly & Lating, 2019; Dearing et al., 2022).

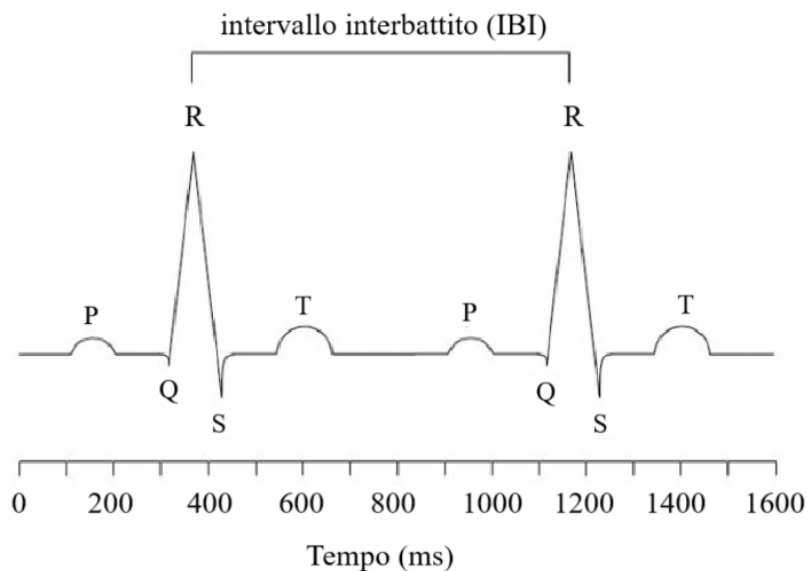
Le risposte allo stress variano fortemente tra individui. Due fattori principali modulano tale variabilità: da un lato, la percezione soggettiva dello stimolo come minaccia; dall'altro, le condizioni fisiologiche di base dell'organismo. In tal senso, uno stato corporeo già compromesso può rendere più vulnerabili, riducendo così la soglia di reattività allo stress (McEwen, 1998). Mentre alcuni individui mostrano una maggiore resilienza agli effetti dello stress cronico, altri ne risultano più suscettibili. Lo stress cronico, infatti, è associato ad una progressiva disregolazione del SNA, con conseguente squilibrio che persiste a favore del tono simpatico, anche in assenza di stress attivo. Tale sbilanciamento può durare settimane e contribuire all'aumento del rischio cardiovascolare (Pereira et al., 2017).

A livello centrale il controllo autonomo include vie afferenti, come corteccia insulare posteriore, talamo ed ipotalamo, e vie efferenti, come corteccia insulare anteriore, cingolata anteriore ed amigdala, che coordinano la regolazione delle funzioni viscerali, tra cui quella cardiaca (Porges, 1995b). La divisione simpatica, in particolare, è responsabile della risposta pressoria e dell'aumento della frequenza cardiaca agli *stressor* emotivi, sociali e fisici (Pereira et al., 2017). Tuttavia, il ramo parasimpatico ha un ruolo chiave nella resilienza: è in grado di inibire la risposta simpatica e la cascata dell'asse HPA, promuovendo un ritorno all'equilibrio omeostatico. Quando tale regolazione fallisce, si manifestano variazioni patologiche dell'attività autonoma (Kim et al., 2018). Per tale ragione, si considera il tono parasimpatico un indicatore fisiologico affidabile della vulnerabilità allo stress (Kim et al., 2018; Liu et al., 2024). Oltre ad essere influenzato dallo stress, il SNA è un elemento cruciale per comprendere la resilienza individuale ed un parametro utile a valutarla si rivela la variabilità della frequenza cardiaca (Pereira et al., 2017).

#### **1.2.4 HRV: indice dell'equilibrio autonomo come indicatore di stress**

La mancanza di una definizione univoca di stress ha reso difficile l'identificazione di un biomarcatore appropriato a valutarlo, anche se negli ultimi anni l'*Heart Rate Variability* (HRV) è il più impiegato (Kim et al., 2018). L'HRV è una misura della variabilità della frequenza cardiaca (FC) e riflette l'interazione tra il sistema simpatico e parasimpatico (Cygankiewicz & Zareba, 2013).

L' elettrocardiogramma (ECG) registra l'attività elettrica del cuore, producendo un tracciato simile a quello presente in Figura 1.4 (Pennisi & Sarlo, 1998). Dal pacemaker naturale del cuore, il nodo seno-atriale, l'impulso elettrico arriva agli atri che si depolarizzano per poi contrarsi generando l'onda P. L'impulso arriva in seguito ai ventricoli che si contraggono, dando origine al complesso QRS. Con la ripolarizzazione del miocardio si ottiene l'onda T (Shaffer et al., 2014). In particolare, la distanza tra due onde R rappresenta l'intervallo in millisecondi (ms) tra due cicli cardiaci successivi e prende il nome di intervallo interbattito (IBI). Dal reciproco dell'IBI si ricava l'HRV (Trapanotto, 2001).



**Figura 1.4.** Rappresentazione idealizzata di ECG che illustra l'intervallo tra due battiti cardiaci (Appelhans & Luecken, 2006).

Per comprendere come l'HRV rifletta l'equilibrio autonomo, è utile descrivere in che modo le due branche modulano l'attività elettrica del cuore e la FC. La branca simpatica, col rilascio di noradrenalina, stimola il nodo seno-atriale, quello atrio-ventricolare e le pareti di atri e ventricoli, aumentando la FC e la forza di contrazione. L'ampiezza dell'onda T è espressione dell'influenza che il simpatico esercita sul cuore: maggiore è la sua influenza, minore è l'ampiezza dell'onda T (Trapanotto, 2001). La branca parasimpatica, invece, attraverso il nervo vago giunge al nodo seno-atriale e atrio-ventricolare e col rilascio di acetilcolina porta alla diminuzione della FC. La connessione del nervo vago col nodo seno-atriale determina il fenomeno dell'aritmia sinusale respiratoria (RSA), che consiste in variazioni della FC legate al ritmo respiratorio: durante l'inspirazione il nervo vago viene inibito con conseguente aumento della FC, mentre con l'espirazione il rilascio di acetilcolina da parte del nervo vago riduce la FC (Palomba, 2023). Lo stato autonomo risultante dell'attività simpatica e parasimpatica prende il nome di "equilibrio simpato-vagale" (Goldberger, 1999). Tale equilibrio viene a mancare quando si ha un ritiro vagale, con conseguente prevalenza simpatica, che determina una disregolazione del controllo nervoso autonomo (Kim et al,

2018). Poiché l'HRV si calcola prevalentemente nel dominio del tempo, l'aumento dell'attività simpatica causa un accorciamento degli IBI, mentre l'aumento di quella parasimpatica ne causa un allungamento. Si può quindi concludere che gli effetti del simpatico sono lenti, mentre quelli del parasimpatico più veloci (Thayer et al., 2012).

Alla luce del ruolo del SNA nella risposta allo stress, l'esposizione a fattori stressanti può alterare l'equilibrio simpato-vagale, provocando un'attivazione della componente simpatica ed una riduzione dell'attività vagale, con conseguente riduzione dell'HRV. Studi hanno confermato lo spostamento dell'equilibrio del SNA verso l'attivazione simpatica e la riduzione parasimpatica durante lo stress mentale acuto (Castaldo et al., 2015). Di conseguenza, l'HRV riflettendo l'equilibrio autonomo, è considerato un indicatore fisiologico dello stress e della vulnerabilità ad esso (Immanuel et al., 2023).

Considerare l'HRV per gli aspetti legati al funzionamento neurale ne rafforza il valore di indicatore di stress e resilienza. Studi di neuroimaging, infatti, come PET e fMRI, confermano il ruolo del nervo vago come collegamento strutturale e funzionale tra cervello e cuore. Tali studi hanno mostrato che aree cerebrali coinvolte nella percezione di minaccia o sicurezza, come amigdala e corteccia prefrontale mediale, siano associate all'HRV. Si parla perciò di bidirezionalità cuore-cervello: le efferenze dal cervello influenzano il cuore, così come le afferenze dal cuore influenzano il cervello, mentre il nervo vago ha un ruolo integrante tra i due. La variabilità della frequenza cardiaca diventa quindi importante in quanto può fornire informazioni sul funzionamento del sistema cuore-cervello (Thayer et al., 2012). Inoltre, una metanalisi condotta da Kim e colleghi (2018) ha evidenziato che le misure dell'HRV cambiano in modo significativo in risposta a stress indotto sperimentalmente, confermandone la validità come misura oggettiva e sensibile della risposta fisiologica allo stress.

### **1.2.5 HRV e fasi del ciclo mestruale**

Il riconoscimento dell'HRV come indice di benessere psicofisiologico ha suscitato interesse nel comprenderne le variazioni a livello inter- ed intra- individuale, identificando nel ciclo mestruale un fattore influente (Bai et al., 2009; Schmalenberger et al., 2020). Estradiolo e progesterone, i principali ormoni coinvolti nel passaggio da una fase all'altra del ciclo mestruale, hanno un ruolo determinante nella modulazione degli stati affettivi, dei comportamenti e delle funzioni fisiologiche, tra cui la variabilità della frequenza cardiaca mediata dal nervo vago (Cohen et al., 2020).

Maggior parte delle ricerche associa alla fase follicolare una predominanza della componente vagale, mentre a quella luteale una predominanza dell'attività simpatica. Le variazioni dell'HRV

durante il ciclo mestruale, quindi, sembrano sincronizzate con le fluttuazioni di estradiolo e progesterone, suggerendo una complessità dell'HRV modulata dall'equilibrio ormonale ovarico. Gli estrogeni, agendo come inibitori del flusso adrenergico, vanno a favorire l'attività parasimpatica, al contrario del progesterone, che, promuovendo il rilascio di noradrenalina, incrementa l'attività simpatica. Si parla a tal proposito del rapporto estrogeni/progesterone come determinante dell'equilibrio simpato-vagale (Bai et al., 2009). Schmalenberger e colleghi (2020) hanno indagato il ruolo delle fluttuazioni dei due ormoni nell'attività vagale cardiaca durante il ciclo mestruale, esaminandone l'associazione coi diversi livelli di HRV tra le varie fasi. I risultati confermano i precedenti (Bai et al., 2009; Tenan et al., 2014), riconoscendo il progesterone come possibile fattore influente nella diminuzione dell'attività vagale in fase luteale, sebbene anche l'estrogeno possa avere degli effetti secondari (Tenan et al., 2014). Di conseguenza, si parla di significativa associazione tra progesterone e HRV, mediata dal nervo vago (Schmalenberger et al., 2020). Inoltre, Thayer e colleghi (2012) riconoscono il coinvolgimento dell'amigdala e della corteccia frontale nella regolazione dell'HRV, in quanto aree cerebrali dotate di recettori per il progesterone, come già emerso da studi su animali (Brinton et al., 2008). Considerato inoltre il coinvolgimento del SNA nella risposta allo stress, è stato indagato se estrogeni e progesterone avessero effetti anche sull'asse HPA, che, tuttavia, non sembrano marcati come quelli sul SNA (Stadler et al., 2019).

Altre evidenze mostrano come l'alterazione del SNA durante la fase luteale non possa essere ridotta al solo effetto degli ormoni, sottolineando la necessità di considerare aspetti come dieta, attività fisica e sonno (Tada et al., 2017). Tuttavia, gli studi che indagano in che misura l'HRV sia influenzata dal ciclo mestruale riconoscono l'importanza di considerare la fase del ciclo mestruale per le registrazioni ECG nelle donne, raccomandando di effettuarla in fase follicolare media o, in ogni caso, sempre nella stessa fase per registrazioni multiple (Schmalenberger et al., 2020).

### **1.3 STRESS PERCEPITO**

Di seguito si discute del concetto di "stress percepito" e dello strumento self-report, la *Perceived Stress Scale - 10* (Cohen et al., 1983; Fossati, 2010) che lo misura. Si ribadisce che lo stress è un costrutto multidimensionale, dando rilevanza alla componente più soggettiva, che può amplificare o ridurre le risposte fisiologiche. Spesso, ai tre canali di misurazione, soggettiva, comportamentale e fisiologica, corrisponde un'asincronia nelle risposte.

#### **1.3.1 Concetto di stress percepito**

La risposta allo stress oggi è considerata un processo dinamico meglio compreso in una prospettiva sistemica e multidimensionale. Gli eventi che la determinano, reali o immaginari, vengono sottoposti ad una valutazione cognitiva, poi integrata a livello affettivo. Successivamente, si

attivano meccanismi neurologici specifici, mediatori della risposta fisiologica, che si manifesta con l'attivazione degli organi bersaglio. Nel mentre, la persona inizia a mettere in atto comportamenti, definiti di *coping*, per gestire la situazione stressante (Everly & Lating, 2019). Gli individui resilienti percepiscono lo stress, ma sono in grado di gestirlo in modo regolato (Pereira et al., 2017).

In merito al modello multidimensionale dello stress, la valutazione cognitiva è il processo di attribuzione di significato all'evento e le implicazioni emotive ad essa associate costituiscono l'integrazione affettiva (Everly & Lating, 2019). Secondo il modello di Lazarus & Folkman (1984) la risposta allo stress non dipende unicamente dall'evento oggettivo, ma è plasmata da tale valutazione soggettiva. Coerentemente a questa visione, la risposta fisiologica da stress si ha quando la situazione è percepita come potenzialmente dannosa e difficile da gestire (Oldehinkel et al., 2011). L'*appraisal* è il processo mediatore che “negozia attivamente” le richieste dell'ambiente e gli aspetti personali dell'individuo (Lazarus, 1993), spesso in modo automatico ed inconsapevole (Lazarus & Folkman, 1984). Si ha un *appraisal* primario, che consiste nella valutazione della minaccia della situazione, a cui segue un *appraisal* secondario, cioè una valutazione delle risorse disponibili per fronteggiare la situazione, ed infine un *reappraisal*, cioè una rivalutazione formulata sulla base delle nuove informazioni acquisite (Lazarus & Folkman, 1984). In questi termini, Lazarus ha formulato il concetto di *coping*, cioè il processo di sforzo continuo che la persona mette in atto nel gestire le richieste valutate stressanti. Di fronte ad una situazione stressante la persona non resiste passivamente e con staticità, ma reagisce attivamente ad essa col cambiamento (Lazarus, 1993). Già Lazarus & Folkman (1984) riconoscono che la vulnerabilità allo stress viene concettualizzata in termini di risorse che si hanno per adattarsi ad esso. Friedman aggiunge che, se il *coping* è inadeguato o inadatto, tende a manifestarsi maggior stress; per questa ragione non si può fare riferimento allo stress senza prestare attenzione alle strategie di *coping* (Friedman, 1990). Diventa fondamentale, quindi, valutare i processi psicologici legati allo stress, in quanto fanno da ponte tra il fattore stesso di stress e la risposta che si mette in atto (Oldehinkel et al., 2011).

### **1.3.2 Misurazione dello stress percepito: PSS-10**

La *Perceived Stress Scale - 10* (PSS-10) è attualmente lo strumento psicologico più utilizzato per misurare la percezione dello stress e mostra correlazioni con altre misure di stress (Cohen et al., 1994). È stata sviluppata da Cohen e colleghi nel 1983, in risposta alla mancanza di uno strumento psicometrico in grado di misurare lo stress, non tanto oggettivo, quanto soggettivo. Si basa sulla teoria della valutazione dello stress di Lazarus (Cohen, 1983), secondo cui la risposta allo stress è determinata non tanto dalla situazione in sé, quanto dal modo in cui la persona la valuta come stressante e sente di non avere le risorse per affrontarla. Per questo, la PSS è stata costruita per

intercettare il livello in cui le persone che rispondono al test trovano le loro vite “imprevedibili, incontrollabili o sovraccariche” (Messineo & Tosto, 2024).

Gli item, nella prima versione 14, poi ridotti a 10, sono facilmente comprensibili e riguardano i sentimenti e i pensieri relativi all'ultimo mese. Le risposte vanno date su una scala da 0 a 4 attraverso cui indicare quanto spesso ci si sia sentito in un certo modo (Messineo & Tosto, 2024). Oltre a valutare la percezione di fattori stressanti, questa scala valuta anche la frequenza con cui gli individui percepiscono di essere stati in grado di gestire le difficoltà, o di non averle avute, determinando così un quadro teorico a due fattori, che è stato riconosciuto e convalidato da altre ricerche su campioni sani e clinici (Barbosa-Leiker et al., 2013).

### **1.3.3 Stress percepito e fasi del ciclo mestruale**

È bene considerare l'influenza delle fluttuazioni ormonali nelle donne non solo a livello fisico, ma anche psicologico. Per questo l'interesse di alcuni studi si è concentrato sulla misurazione dello stress percepito nelle varie fasi del ciclo, in particolare follicolare e luteale, ipotizzando in quest'ultima punteggi maggiori (Jain et al., 2023). Alcuni risultati suggeriscono un quadro complesso, poiché in fase luteale, nonostante i livelli di cortisolo salivare risultassero più elevati in risposta ad uno stress acuto di laboratorio, i punteggi soggettivi relativi allo stress non variavano in modo significativo rispetto alla follicolare. Questo potrebbe indicare che, anche se a livello fisiologico si ha una maggiore risposta allo stress, la percezione soggettiva non segue sempre lo stesso andamento, suggerendo l'importanza di considerare separatamente aspetti fisiologici e psicologici (Montero-López et al., 2018).

Altre ricerche, invece, confermano che la fase luteale e la fase mestruale sono associate a livelli più elevati di stress percepito. Nello studio di Jain e colleghi (2023), condotto su un ampio campione di donne, la maggioranza ha riportato punteggi moderati o gravi nella scala PSS, indipendentemente dalla fase del ciclo. Tuttavia, dal confronto tra le due fasi, è emerso che lo stress percepito fosse significativamente più elevato nella luteale. A questi risultati si allinea lo studio di Nayman e colleghi del 2023 condotto su un campione con ampia gamma di sintomi premenstruali che non hanno raggiunto i criteri per il PMDD. Attraverso la compilazione di un diario online per due cicli consecutivi, sono state esaminate le associazioni tra sintomi premenstruali e stress percepito in fase luteale tardiva. È emerso che livelli più elevati di sintomi premenstruali durante la fase luteale tardiva predicevano un aumento dello stress percepito. Inoltre, è stato osservato come una maggiore consapevolezza del momento presente sia collegata a livelli inferiori sia di sintomi premenstruali che di compromissione verso la fase luteale tardiva.

## **CAPITOLO 2**

### **2.1 INTRODUZIONE PROGETTO CICLO**

Il presente studio è parte di un più ampio progetto di ricerca dal titolo “*CICLO: Comprendere l’Interazione tra sistema Cognitivo, fisiologia e ciclo mestruale*”, approvato dal Comitato Etico dell’Università di Padova ed attualmente in corso di svolgimento presso il Dipartimento di Psicologia Generale. La ricerca nel suo complesso si propone di indagare l’intricato rapporto tra sistema cognitivo ed indicatori fisiologici durante le fasi del ciclo mestruale, con un focus specifico sulla differenza tra donne sane e donne con sintomatologia premestruale. In particolare, la presente indagine si basa sugli aspetti del progetto atti a chiarire le basi fisiologiche e cognitive della risposta allo stress e le loro interazioni durante le fasi del ciclo mestruale, considerando solo le partecipanti del gruppo sano, cioè che non hanno riportato sintomatologia riconducibile a PMS o PMDD.

### **2.2 IPOTESI DI RICERCA**

La relazione tra ciclo mestruale e SNA è ampiamente documentata dalla letteratura scientifica, ma non sono ancora chiari gli effetti degli ormoni sessuali femminili sulla vulnerabilità allo stress. Come mostrato nel precedente capitolo, il SNA, attraverso le due branche che lo compongono, è il primo sistema coinvolto nella risposta allo stress. In questi termini, è interessante approfondire se gli effetti delle fluttuazioni ormonali sul SNA possano influenzare la percezione dello stress, alla luce di risultati ancora controversi riguardo al suo possibile aumento nella fase luteale (Jain et al., 2023; Montero-López et al., 2018). Parallelamente, anche la percezione soggettiva dello stress può esercitare un’influenza sull’attivazione fisiologica, contribuendo a perturbazioni nell’equilibrio autonomo (Oldehinkel et al., 2011). Le evidenze in merito suggeriscono quanto sia complessa la relazione tra SNA e percezione dello stress scandita dal ritmo del ciclo femminile. Alla luce di questi presupposti, l’obiettivo dell’indagine è valutare il cambiamento dell’equilibrio simpato-vagale del SNA tra le fasi del ciclo mestruale e la sua associazione con le variazioni nella percezione dello stress, in un campione di studentesse universitarie.

Per l’indagine della componente soggettiva si è scelto il questionario PSS-10. In particolare, i risultati dello studio di Jain e colleghi del 2023 hanno rivelato che lo stress percepito, seppur elevato in entrambe le fasi, fosse più alto in quella luteale. Il SNA, invece, viene esaminato attraverso l’HRV, una misurazione riconosciuta dalla letteratura come indicatore di equilibrio simpato-vagale. Secondo Schmalenberger e colleghi (2020), l’HRV tende a diminuire in fase luteale media, in conseguenza alla riduzione del controllo parasimpatico del SNA, in particolare vagale, durante tale fase. Nello specifico, per il presente studio si sono scelti i seguenti indici HRV nel dominio del tempo, che sono stati i più studiati nel contesto dello stress (Castaldo et al., 2015):

- *Standard Deviation of NN intervals* (SDNN): è la deviazione standard degli intervalli interbattito e riflette la variabilità totale della frequenza cardiaca; è quindi un indice di equilibrio simpato-vagale. È considerato il più appropriato per le misure della variabilità cardiaca in cicli più brevi di 5 minuti (Task Force, 1996).
- *square root of the Mean of the Sum of the Squares of Differences between adjacent NN intervals* (rMSSD): è il valore quadratico medio delle differenze successive dei battiti cardiaci ed indica prevalentemente l'attività parasimpatica e il tono vagale. Anche questo indice è utilizzato per registrazioni di breve durata (Task Force, 1996).

Ricerche in diversi ambiti, infine, hanno valutato la relazione tra stress percepito, misurato tramite PSS, e risposta fisiologica, valutata attraverso HRV, indagando possibili correlazioni tra i due. Le significative correlazioni negative tra i punteggi al PSS e l'indice nel dominio delle frequenze *Low Frequency* (LF) emerse in alcuni studi (Silva et al., 2015; Tripska et al., 2022) sono state interpretate come conseguenza dell'attività simpatica e parasimpatica. Tuttavia, tali correlazioni non si estendevano agli indici nel dominio del tempo, come SDNN e rMSSD, suggerendo un'associazione parziale e non sistematica tra stress soggettivo e variabilità cardiaca. Diversamente, lo studio di Jiryis e colleghi del 2022 ha esplorato in modo più approfondito il legame tra stress percepito, in particolar modo a livello cronico, e HRV a riposo. Sulla base del concetto di carico allostatico, gli autori hanno ipotizzato che livelli più elevati di stress cronico fossero associati ad una riduzione dell'HRV, dimostrando una correlazione negativa significativa con l'indice SDNN, ma non con rMSSD.

Tra le ricerche citate, sebbene alcune abbiano esplorato separatamente le variazioni della risposta fisiologica e della percezione dello stress nelle diverse fasi del ciclo mestruale, altre hanno invece messo in relazione le due misurazioni, ma in riferimento a costrutti o contesti diversi. Dalla riflessione sui risultati emersi da tali studi, nasce l'intento della presente ricerca: indagare le due dimensioni, soggettiva e fisiologica, all'interno di uno stesso disegno sperimentale, al fine di analizzarne le variazioni e le associazioni tra le due fasi del ciclo mestruale. Alla luce di queste premesse, si giunge alla formulazione delle seguenti ipotesi:

Ipotesi 1. I punteggi alla scala PSS-10, che misura lo stress percepito, sono significativamente più alti nella fase luteale rispetto alla fase follicolare.

Ipotesi 2. Gli indici scelti di HRV, che riflettono l'attività del SNA, cambiano significativamente in fase luteale rispetto alla fase follicolare. In particolare, ci si aspetta che:

- l'indice SDNN diminuisce in fase luteale rispetto alla fase follicolare;
- l'indice rMSSD diminuisce in fase luteale rispetto alla fase follicolare.

Ipotesi 3. Esiste una correlazione significativamente negativa tra il punteggio PSS-10 e gli indici SDNN e rMSSD dell'HRV all'interno di ciascuna fase. Nel dettaglio, ci si aspetta che all'aumentare del punteggio PSS-10, diminuiscono i valori degli indici SDNN e rMSSD.

## **2.3 METODO**

### **2.3.1 Le partecipanti**

Il reclutamento delle partecipanti è avvenuto attraverso una campagna informativa diffusa all'interno di alcuni dipartimenti dell'Università di Padova, con locandine sia in formato cartaceo che digitale, condivise su gruppi Whatsapp di corsi universitari. Le locandine sono state pensate per suscitare curiosità in ragazze interessate a comprendere l'influenza del ciclo mestruale su stress ed emozioni e gli effetti che ha su corpo e mente. Dal link o dal QR-code presenti sulla locandina si poteva accedere ad un questionario preliminare. Veniva specificato che, una volta compilato, l'interessata sarebbe stata contattata per partecipare a due sessioni di circa 40 minuti l'una in due fasi diverse del ciclo mestruale. Veniva anticipato inoltre che durante le sessioni erano previste alcune attività cognitive e la misurazione di alcuni parametri fisiologici, come la frequenza cardiaca. Tale specifica è rilevante in quanto informa della consapevolezza fin dall'inizio da parte delle partecipanti sull'obiettivo della ricerca.

Il questionario preliminare di screening ha permesso, oltre alla raccolta delle informazioni delle interessate, anche la valutazione della loro idoneità alla partecipazione. Le partecipanti venivano considerate idonee in base alle seguenti caratteristiche:

- Età superiore ai 18 anni;
- Assenza di patologie attuali di tipo cardiovascolare, neurologico, psichiatrico (inclusa sintomatologia riconducibile a PMS/PMDD) e malattie croniche;
- Nessuna assunzione di farmaci con effetti sul sistema cardiovascolare o ormonale;
- Nessuna assunzione di contraccettivi o utilizzo di terapie ormonali, come pillola, minipillola, anello vaginale, cerotto transdermico, iniezione di estrogeni;
- Durata media delle mestruazioni compresa tra 3 e 8 giorni, secondo il criterio di Fehring e colleghi (2006);
- Durata media del ciclo mestruale compresa tra 25 e 35 giorni, secondo il criterio di Schmalenberger e colleghi (2020);
- Nessuno stato di gravidanza o allattamento;

Al termine dello screening, 10 partecipanti hanno soddisfatto tutti i criteri di inclusione. Le statistiche descrittive del campione relative all'età, alla durata media del ciclo mestruale e alla durata media delle mestruazioni sono riportate in Tabella 2.1.

<b>Variabili</b>	<b>Media (Deviazione standard)</b>	<b>MIN</b>	<b>MAX</b>
Età (anni)	21,4 (0,97)	20	23
Durata media mestruazioni (giorni)	5,6 (0,97)	4	7
Durata media ciclo mestruale (giorni)	28,4 (2,84)	25	35

**Tabella 2.1** *Statistiche descrittive del campione (N = 10).*

### 2.3.2 Strumentazione

#### Questionari

Il giorno precedente a ogni registrazione ciascuna partecipante ha compilato un questionario composto da diversi self-report per l'indagine di varie aree del benessere psicologico. Per gli obiettivi specifici di tale ricerca, si prenderanno in considerazione solo i risultati dei punteggi alla scala PSS-10 (Cohen et al., 1983; Fossati, 2010). La versione a 10 item della scala misura il grado con cui le situazioni della propria vita nell'ultimo mese sono valutate come stressanti. Poiché la percezione dello stress è sensibile ai problemi quotidiani, la sua validità tende a diminuire dopo le 4/8 settimane (Cohen et al., 1994). Il punteggio totale si ottiene invertendo il punteggio dei quattro item formulati positivamente (item 4, 5, 7, 8) e sommandoli ai restanti item formulati negativamente. Il totale si colloca in una finestra da 0 a 40.

#### Registrazione psicofisiologica

La registrazione fisiologica dei dati è stata effettuata tramite il software Biograph Infiniti (Thought Technology Ltd., Canada), che permette il monitoraggio in tempo reale di vari parametri fisiologici. Prima di applicare i sensori ECG, la pelle è stata detersa con una soluzione alcolica e leggermente dermoabrasa utilizzando un cotton fioc e pasta NuPrep, al fine di rimuovere lo strato più superficiale dell'epidermide. Successivamente, tre elettrodi in Ag/AgCl sono stati applicati attraverso dischetti biadesivi seguendo un montaggio di tipo prossimale. In conformità alla II derivazione di Einthoven, l'elettrodo di riferimento è stato posto sotto la clavicola sinistra, quello negativo sotto la clavicola destra e quello positivo nel quinto spazio intercostale sinistro. In seguito, è stata applicata attorno all'addome della partecipante una fascia (*strain gauge*) per monitorare la respirazione e rilevare le fasi inspiratorie ed espiratorie. Il segnale ECG è stato amplificato e filtrato con un filtro passa-banda (0.3 – 100 Hz), campionato a 256 Hz ed acquisito in maniera continua per 5 minuti in condizioni di riposo. Alla partecipante, in posizione seduta, è stato richiesto di rimanere il più ferma e tranquilla possibile, per evitare interferenze e consentire una registrazione ottimale dei segnali fisiologici.

### 2.3.3 Procedura

Il questionario di screening iniziale compilato online ha previsto una prima spiegazione della metodologia ed una prima richiesta del consenso alla partecipazione. Le risultanti idonee sono state contattate tramite il recapito e-mail lasciato nel questionario per fissare due appuntamenti. Gli appuntamenti venivano proposti in base alle finestre previste per la fase luteale e la fase follicolare, senza un ordine prestabilito (vedi Appendice A). Il giorno precedente all'appuntamento, la partecipante riceveva l'e-mail per accedere ad un altro questionario Qualtrics contenente la PSS-10. Le veniva inoltre suggerito un abbigliamento comodo e richiesto di evitare l'assunzione di caffeina ed alcol nelle 12 ore precedenti all'arrivo in laboratorio e di non fumare nelle 3 ore precedenti; tutte indicazioni utili per registrare al meglio gli indici fisiologici dell'attività cardiaca.

Una volta in laboratorio, alla prima sessione la partecipante leggeva e firmava consenso informato ed informativa per il trattamento dei dati personali, confermando quanto già espresso nel questionario online. In seguito, rispondeva ad una breve scheda anamnestica contenente informazioni sul numero di ore di sonno della notte precedente e sull'eventuale assunzione di alcol, caffeina, fumo o farmaci nelle ultime ore. La raccolta di tali informazioni è servita a verificare la presenza di condizioni che potessero alterare i segnali fisiologici, che, se presenti, dovevano essere considerati per l'interpretazione dei risultati. Nel campione in esame non sono emerse informazioni anamnestiche particolarmente influenti sulla qualità delle misurazioni.

## 2.4 ANALISI DEI DATI E RISULTATI

### 2.4.1 *Preprocessing* dei dati

Prima di procedere alla verifica delle ipotesi sono state effettuate delle operazioni di controllo dei dati e preparazione preliminare alle analisi statistiche. Per quanto riguarda la PSS-10, sono state verificate la completezza e la correttezza delle risposte fornite su Qualtrics. I punteggi sono stati caricati su un file Excel attraverso cui, dopo aver invertito i valori per gli item positivi 4, 5, 7 e 8, si sono calcolati i punteggi totali per ciascuna delle due fasi.

Per quanto riguarda gli indici HRV, il segnale ECG è stato campionato a 256 Hz ed analizzato attraverso il software Kubios HRV Analysis (Versione 2.2). Sono stati selezionati dalla registrazione fisiologica i primi 5 minuti di *baseline* ed è stato effettuato un primo controllo manuale degli artefatti, come battiti mancanti, extra o allineati in modo errato. In seguito, come indicato da *Kubios HRV User's Guide* (2021), è stata applicata la correzione degli artefatti basata su soglia, che confronta ogni valore IBI con un intervallo medio locale, ottenuto filtrando la serie temporale IBI con la mediana, così da non avere influenza dei valori anomali nella serie temporale. Poiché si è scelta la soglia "very

low”, cioè di 0.45 sec, gli IBI che differivano dalla media locale più di questo valore sono stati identificati come artefatti e quindi corretti dal sistema.

I dati ottenuti per entrambe le fasi sono stati inseriti in un database Excel poi importato su R Studio, il software che si è utilizzato per le analisi statistiche.

### 2.4.2 Analisi statistica

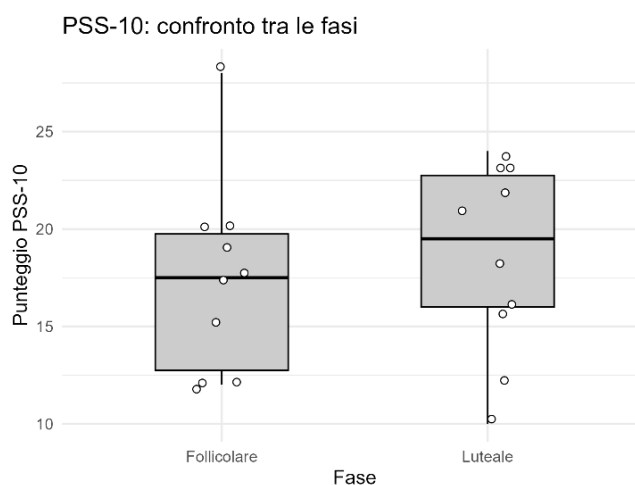
Per la verifica dell’Ipotesi 1, sono stati ricavati i punteggi medi con deviazione standard della PSS-10 per le due fasi (vedi Tabella 2.2). La media dei punteggi è stata confrontata con i riferimenti normativi raccolti da L. Harris Poll negli Stati Uniti, in base a genere ed età del campione (Fossati, 2010). Nel nostro caso, si fa riferimento ai punteggi stabiliti per il genere femminile di età compresa tra i 18 e i 29 anni (N = 645), con media di riferimento stabilita a 14.2 (DS = 6.2).

#### PSS-10

Fase	Media (Deviazione Standard)	Punteggio MIN	Punteggio MAX
<b>Follicolare</b>	17,3 (4,97)	12	28
<b>Luteale</b>	18,5 (4,90)	10	24

**Tabella 2.2.** *Statistiche descrittive dei risultati alla PSS-10 nelle due fasi del ciclo mestruale.*

I punteggi medi ottenuti, sia in fase follicolare che in fase luteale, risultano lievemente superiori rispetto ai valori normativi di riferimento, con un leggero aumento in fase luteale. Come nello studio di Jain e colleghi (2023), il punteggio ottenuto alla PSS-10 si può collocare in tre livelli di stress percepito: basso (0–13), moderato (14–26) e alto (27–40). Seppur questa suddivisione non sia stata formalmente validata, viene prevalentemente utilizzata in ambito pratico e clinico, suggerendo che il presente campione si collochi nel livello moderato, in entrambe le fasi. Inoltre, da un primo confronto delle medie dei punteggi tra le due fasi, è emerso un aumento dello stress percepito in fase luteale, come visibile in Figura 2.1.



**Figura 2.1.** *Boxplot dei punteggi totali alla PSS-10 nelle due fasi del ciclo mestruale.*

Per verificare la significatività statistica dell'aumento del punteggio in fase luteale e confermare la prima ipotesi, si è fatto ricorso al t-test per campioni appaiati. Il campione ne ha rispettato i presupposti per l'applicazione ed il test Shapiro-Wilk ha confermato la normalità della distribuzione delle differenze di punteggio tra le due fasi ( $p > .05$ ).

Per la verifica dell'Ipotesi 2, sono stati calcolati i valori medi e la deviazione standard degli indici SDNN (vedi Tabella 2.3) e rMSSD (vedi Tabella 2.4), successivamente confrontati con i dati normativi per le registrazioni a breve termine dell'HRV: per SDNN ( $M = 50$ ,  $DS = 16$ ) e per rMSSD ( $M = 42$ ,  $DS = 15$ ) (Nunan et al. 2010).

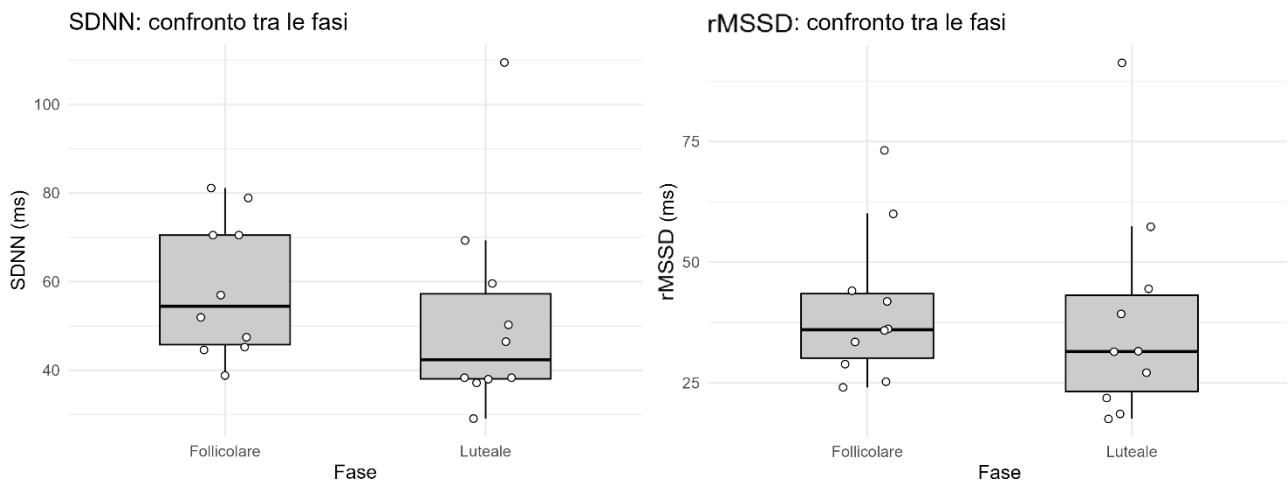
SDNN (ms)			
Fase	Media (DS)	Valore MIN	Valore MAX
<b>Follicolare</b>	58.59 (15.41)	38.81	81.10
<b>Luteale</b>	51.59 (23.58)	29.09	109.44

**Tabella 2.3.** *Statistiche descrittive dell'indice SDNN nelle due fasi del ciclo mestruale.*

rMSSD (ms)			
Fase	Media (DS)	Valore MIN	Valore MAX
<b>Follicolare</b>	40.27 (15.60)	24.02	73.09
<b>Luteale</b>	38.03 (22.37)	17.58	91.18

**Tabella 2.4.** *Statistiche descrittive dell'indice rMSSD nelle due fasi del ciclo mestruale.*

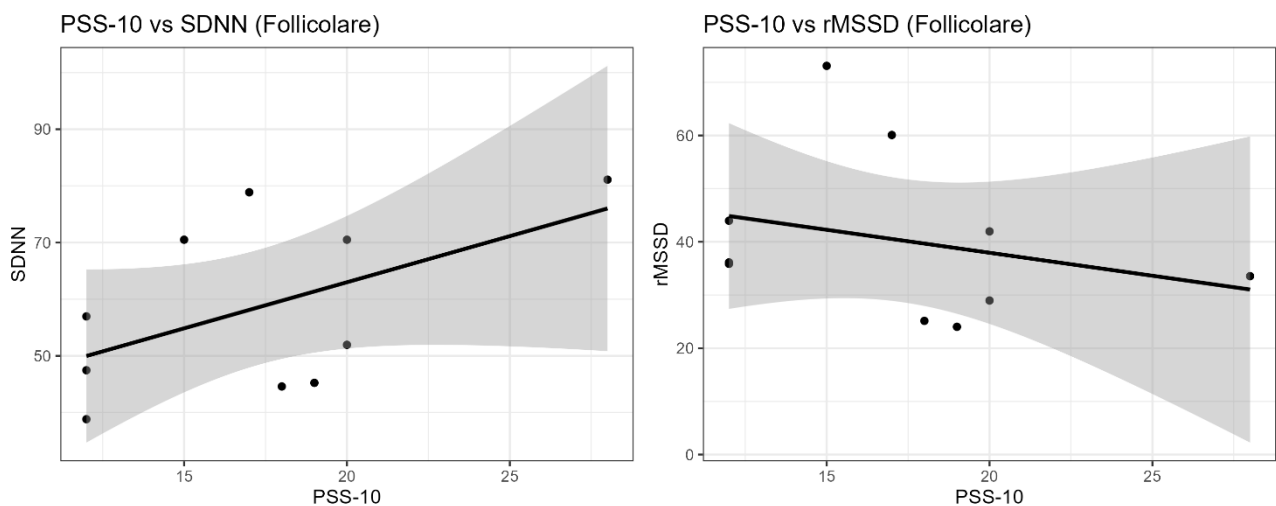
Dal confronto col valore normativo, la media dell'SDNN risulta superiore in fase follicolare, mentre in fase luteale si avvicina molto ad esso. Il valore medio di rMSSD, invece, risulta di poco inferiore al valore normativo in fase follicolare e si riduce ulteriormente in fase luteale. Per quanto riguarda la variabilità ( $DS$ ), entrambi gli indici mostrano una maggiore dispersione dei dati nella fase luteale rispetto alla follicolare. Gli indici dell'HRV mostrano a loro volta delle tendenze a confermare l'ipotesi formulata, poiché i valori medi di SDNN e rMSSD diminuiscono in fase luteale rispetto a quella follicolare (vedi Figura 2.2).



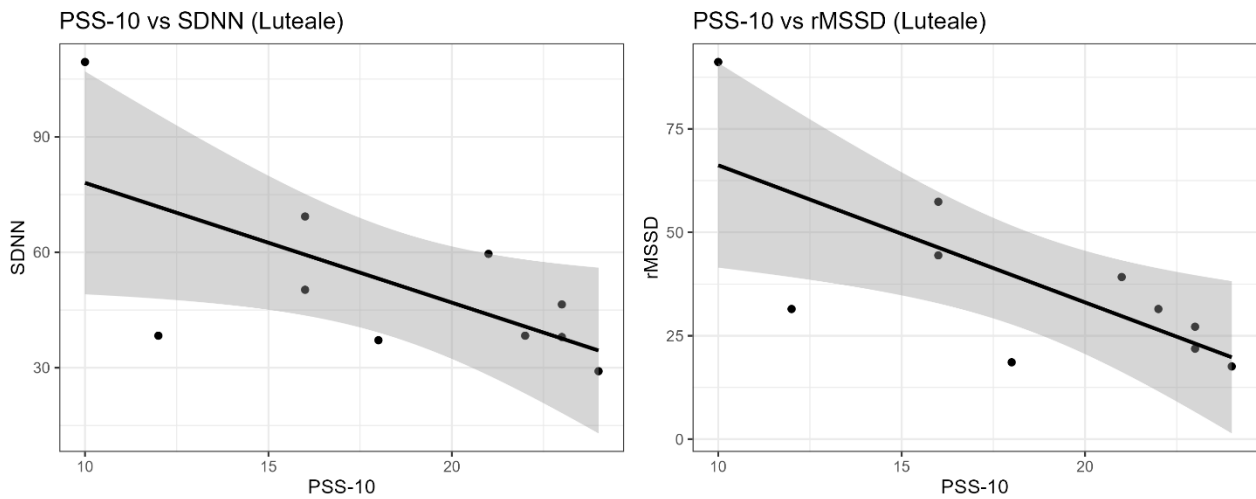
**Figura 2.2.** Boxplot degli indici HRV (SDNN a sinistra, rMSSD a destra) nelle due fasi del ciclo mestruale.

Analogamente a quanto fatto per la prima ipotesi, per verificare la significatività statistica della diminuzione di SDNN e rMSSD in fase luteale e confermare la seconda ipotesi, si è fatto ricorso al t-test per campioni appaiati. Anche in questo caso il Shapiro-Wilk test ha confermato la normalità della distribuzione delle differenze tra le due fasi ( $p > .05$ ).

Per confermare l'Ipotesi 3 è stata indagata la relazione tra la PSS-10 e gli indici HRV, prima in fase follicolare (vedi Figura 2.3), poi in fase luteale (vedi Figura 2.4).



**Figura 2.3.** Grafici della correlazione tra PSS-10 e indici SDNN (a sinistra) e rMSSD (a destra) in fase follicolare.



**Figura 2.4.** Grafici della correlazione tra PSS-10 e indici SDNN (a sinistra) e rMSSD (a destra) in fase luteale.

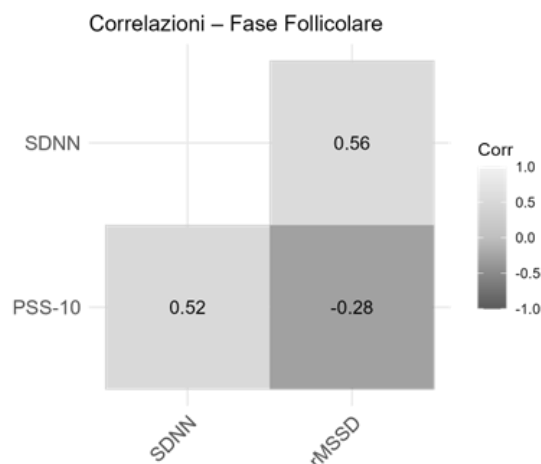
Per verificare che tali correlazioni siano statisticamente significative, è stata effettuata l'analisi della correlazione di Pearson ( $r$ ), con livello di significatività fissato a  $p < .05$ .

### 2.4.3 Risultati

In merito all'Ipotesi 1, l'aumento del punteggio alla PSS-10 in fase luteale non è risultato statisticamente significativo:  $t(9) = 0.84, p > .05$ .

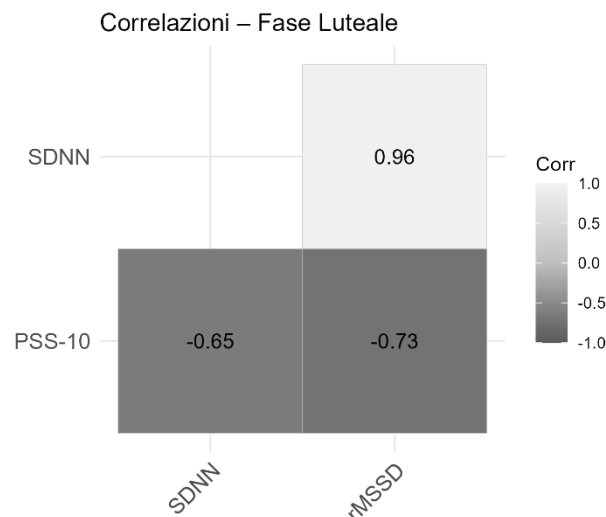
Anche rispetto all'Ipotesi 2, la diminuzione del valore dei due indici HRV in fase luteale non è risultata statisticamente significativa: per SDNN  $t(9) = 1.02, p > .05$  e per rMSSD:  $t(9) = 0.77, p > .05$ .

Infine, per l'Ipotesi 3, le correlazioni tra PSS-10 e indici HRV in fase follicolare non sono risultate statisticamente significative: per SDNN  $r(8) = 0.52, p > .05$  e per rMSSD  $r(8) = -0.28, p > .05$  (vedi Figura 2.5).



**Figura 2.5.** Matrici di correlazione tra PSS-10 e indici HRV in fase follicolare.

Diverse invece sono le correlazioni tra PSS-10 e indici dell'HRV in fase luteale, che sono risultate statisticamente significative: per SDNN  $r(8) = -0.65, p = .04$  e per rMSSD  $r(8) -0.73, p = .02$  (vedi Figura 2.6).



**Figura 2.6.** Matrici di correlazione tra PSS-10 e indici HRV in fase luteale.

Al fine di valutare la grandezza degli effetti indagati e verificare l'adeguatezza della numerosità campionaria nel rilevarli, è stata eseguita un'analisi della potenza post-hoc con livello di significatività  $\alpha = .05$ . I risultati, sintetizzati in Tabella 2.5, mostrano effetti trascurabili per PSS-10 e rMSSD ( $d < |.3|$ ) e moderati per SDNN ( $d > |.3|$ ), con una bassa potenza statistica per ciascuna variabile, viste le potenze inferiori al livello desiderabile dell'80%. È stata anche indagata la numerosità minima per rilevare effetti con potenza desiderabile per ciascuna variabile.

Variabile	d di Cohen	Potenza osservata (%)	N minima per potenza $\geq 80\%$
<b>PSS-10</b>	0.26	11.6	115
<b>SDNN</b>	0.32	15	77
<b>rMSSD</b>	0.24	10.6	134

**Tabella 2.5.** Risultati dell'analisi della potenza post-hoc.

## 2.5 DISCUSSIONE

In merito all'Ipotesi 1, non sono emerse differenze statisticamente significative nel livello di stress percepito (PSS-10), nonostante il lieve aumento del punteggio medio in fase luteale rispetto a quella follicolare. Questi risultati, pur non rilevanti a livello statistico, indicano che nel campione lo stress percepito sembra aumentare lievemente in fase luteale. Da un confronto con la letteratura precedentemente vista, i presenti risultati alla PSS-10 indicano una tendenza confermata per esempio

da Jain e colleghi (2023) in un campione più ampio ( $N = 397$ ), che ha rilevato punteggi di stress moderato in entrambe le fasi e, attraverso il t-test appaiato, un aumento significativo ( $p < .05$ ) del punteggio in fase luteale. Analogamente, non sono state rivelate differenze statisticamente significative tra le due fasi nello studio di Montero-López e colleghi (2018) condotto su 42 donne, in cui è stata eseguita anche l'analisi del cortisolo salivare. La non significatività delle differenze alla PSS-10 tra le due fasi è stata interpretata dagli autori come un'assenza di influenza diretta del ciclo mestruale sulla quantità di stress quotidiano percepito. Tuttavia, lo stesso studio ha rilevato livelli di cortisolo statisticamente maggiori in risposta ad uno stimolo stressante in fase luteale, suggerendo una maggiore attivazione dell'asse HPA di fronte ad una situazione stressante in fase luteale.

Per quanto riguarda l'Ipotesi 2, si può notare una diminuzione dei valori medi di SDNN e rMSSD ed un aumento della variabilità di tali valori in fase luteale, rispetto alla follicolare. Questo potrebbe riflettere una diversa sensibilità delle partecipanti ai cambiamenti nei livelli di ormoni tipici della fase luteale, coerentemente con quanto indicato da Schmalenberger e colleghi (2020) circa l'associazione tra ormoni e riduzione dell'attività vagale. Tuttavia, tale diminuzione in fase luteale non risulta statisticamente significativa per concludere con certezza che vi sia una riduzione dell'equilibrio autonomo e dell'attività parasimpatica. I due studi longitudinali svolti da Schmalenberger e colleghi (2020) su una registrazione ECG dalla durata di 10 minuti e presi come riferimento per la presente ricerca, si sono basati sull'indice *High Frequency* (HF) nel dominio delle frequenze, che è specificatamente legato all'attività vagale. In aggiunta, questi studi, rilevando i livelli di progesterone ed estradiolo, hanno evidenziato una significativa associazione negativa tra progesterone e HRV, con una riduzione dell'attività vagale in fase luteale.

Infine, i risultati ottenuti dalle correlazioni  $r$  di Pearson sembrano confermare l'Ipotesi 3 solo in parte. Per la fase follicolare non risultano correlazioni statisticamente significative, ma è interessante da notare la direzione della correlazione tra PSS-10 e SDNN inaspettatamente positiva. Tale direzione, che evidenzia un disallineamento tra la componente soggettiva e quella fisiologica, risulta inattesa rispetto agli studi precedentemente illustrati. Negli studi di Silva e colleghi (2015) e di Tripska e colleghi (2022) le variabili nel dominio del tempo dell'HRV erano, seppur non statisticamente significative, negativamente correlate con lo stress percepito. Le correlazioni emerse invece dalla fase luteale risultano statisticamente significative ed evidenziano come rispetto alla follicolare ci sia un allineamento delle due risposte, che ha direzione negativa. Rispetto ai risultati di Jiryis e colleghi del 2022 si conferma la correlazione tra PSS-10 e SDNN, aggiungendo anche quella con rMSSD. La correlazione statisticamente significativa in fase luteale e non in follicolare rappresenta un risultato particolarmente interessante. Inoltre, in fase luteale sembra emergere

un'armonia tra la risposta soggettiva e quella fisiologica, evidenziando come in questa fase del ciclo mestruale l'associazione tra le due tende ad essere più marcata. Questo potrebbe suggerire che le donne meno sensibili allo stress in fase luteale tendano a riportare livelli inferiori di stress percepito, accompagnati da un miglior equilibrio simpato-vagale, come indicato dagli indici HRV. Al contrario, le donne più sensibili allo stress in fase luteale sono più inclini a percepire maggiore stress e, parallelamente, una riduzione dell'equilibrio simpato-vagale. Secondo quanto evidenziato da McEwen (1998), la variabilità delle risposte allo stress è data dalla percezione soggettiva dello stimolo come minaccia e dalle condizioni fisiologiche di base dell'organismo, suggerendo che un corpo fisicamente più debole può costituire un potenziale elemento di vulnerabilità. In quest'ottica, viene spontaneo pensare che il ciclo mestruale, soprattutto in fase luteale per gli effetti del progesterone, può essere considerato una condizione di sensibilità organica della donna, in cui gli ormoni riproduttivi femminili non hanno ricadute solo a livello endometriale, ma in tutto l'organismo, tra cui il SNA. Quando tale sensibilità corporea si associa ad una elevata percezione di stress, la risposta fisiologica risulta amplificata, configurandosi come una condizione di attivazione dell'asse dello stress, che si avvicina al concetto di carico allostatico. Una riflessione a questo proposito riguarda il fatto che, se il ciclo mestruale è un ritmo costante che scandisce la vita quotidiana della donna, allora la vulnerabilità allo stress in fase luteale, più marcata in alcune donne rispetto ad altre, potrebbe rappresentare una forma di apprendimento della risposta allo stress che caratterizza quel determinato momento del ciclo. Questa prospettiva potrebbe aiutare a comprendere più a fondo l'impatto del ciclo mestruale nella relazione tra stress percepito e vulnerabilità del SNA nella popolazione femminile, soprattutto in casi di sintomatologie premestruali, come PMS e PMDD. Più che una semplice prospettiva interpretativa, si tratta di un quesito aperto che meriterebbe di essere approfondito e chiarito in studi futuri.

## **2.6 LIMITI E PROSPETTIVE FUTURE**

Per una corretta interpretazione dei dati ottenuti, è bene riflettere sulle limitazioni che possono essere intrinseche al presente studio. Il primo e più rilevante limite è la ridotta numerosità campionaria ( $N = 10$ ), come evidenziato anche dall'analisi della potenza post-hoc. Un campione ridotto limita la possibilità di trovare risultati significativi e di generalizzarli, aumentando il rischio di non rilevare effetti reali. Il rischio è che la variabilità individuale tra le partecipanti sia più influente di quanto si voglia andare ad indagare, soprattutto in termini di stress ed eventi vissuti come stressanti. Pertanto, la mancata significatività dei t-test può essere attribuita più alla bassa potenza statistica, che all'assenza di una differenza reale tra le variabili nelle due fasi. Lo stesso discorso vale per la significatività delle correlazioni in fase luteale, che, per quanto interessanti, vanno interpretate con prudenza. Un altro limite del campione riguarda l'omogeneità in termini di età e professione: tutte

hanno un'età compresa tra i 20 e i 23 anni e sono studentesse universitarie, quindi potenzialmente più esposte a stress accademico, che ad altri tipi di stress.

Un ulteriore aspetto da considerare riguarda gli strumenti impiegati per rilevare i dati. Per quanto concerne la PSS-10, si tratta di una scala che misura la percezione che in quel momento la persona ha dello stress vissuto nell'ultimo mese. Per questo, pur venendo compilata in un momento specifico, implica una valutazione retrospettiva, che certo risente dello stato attuale, ma anche di situazioni esterne avvenute tempo prima. Ciò può introdurre variabilità non direttamente riconducibile alla fase del ciclo mestruale in cui avviene la misurazione, ma a eventi o periodi particolarmente stressanti per la donna, che dipendono dall'ambiente. Inoltre, va tenuto in considerazione il fatto che la compilazione della PSS-10 avviene in un momento diverso, ovvero il giorno precedente, rispetto alla registrazione dell'HRV, che invece si ottiene da una rilevazione precisa e puntuale in laboratorio. Anche in merito all'HRV, è importante sottolineare che la letteratura riguardo all'impatto del ciclo mestruale sull'HRV è in pieno sviluppo, risultando complessa e a volte contraddittoria. Inoltre, l'HRV è un indice fisiologico estremamente sensibile, per il quale sarebbe auspicabile una registrazione più prolungata nel tempo.

Non si può escludere completamente che le fluttuazioni ormonali non abbiano un impatto sugli indici HRV o sulle loro relazioni con lo stress. Bisogna, infatti, specificare anche che risulta difficile rilevare con precisione il momento in cui determinati ormoni risultano predominanti. Si è visto nel corso della trattazione che molti studi, condotti più a livello medico, hanno indagato anche i livelli ormonali, sia degli ormoni sessuali, che di ormoni dello stress, come il cortisolo. Seppure il ciclo mestruale segua un ritmo biologico regolare, non sempre è un meccanismo perfetto e diversi studi segnalano come lo stress stesso possa influenzarne la regolarità (Ferin, 1999).

Una riflessione finale riguarda la raccolta dei dati, che, in linea con la maggior parte degli studi che indagano il ciclo mestruale, ha previsto la rilevazione in due specifiche fasi. Pur trattandosi di una prassi consolidata, sarebbe interessante pensare a ricerche future su un disegno longitudinale, che preveda misure ripetute per più cicli (es. Schmalenberger et al., 2020), così da avere un quadro più completo e generalizzabile dello stato della donna.

Infine, ci si auspica che il progetto "CICLO", ancora in corso, si espanda per numerosità ed eterogeneità, raggiungendo anche un numero maggiore di donne con PMS o PMDD. Questo permetterebbe un confronto col presente gruppo sano, offrendo così l'opportunità di approfondire se una maggiore vulnerabilità del SNA, presupposta essere alla base di gran parte della sintomatologia premestruale, sia determinante per una risposta più accentuata allo stress. Si andrebbe a chiarire se gli effetti qui osservati si manifestino con maggiore evidenza nei gruppi clinici rispetto a quelli sani.

## BIBLIOGRAFIA

- Appelhans, B., & Luecken, L. (2006). Heart Rate Variability as an Index of Regulated Emotional Responding. *Review of General Psychology*, *10*, 229–240. <https://doi.org/10.1037/1089-2680.10.3.229>
- Bai, X., Li, J., Zhou, L., & Li, X. (2009). Influence of the menstrual cycle on nonlinear properties of heart rate variability in young women. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, *297*(2), H765–H774. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.01283.2008>
- Barbosa-Leiker, C., Kostick, M., Lei, M., McPherson, S., Roper, V., Hoekstra, T., & Wright, B. (2013). Measurement Invariance of the Perceived Stress Scale and Latent Mean Differences across Gender and Time. *Stress and Health*, *29*(3), 253–260. <https://doi.org/10.1002/smi.2463>
- Barth, C., Villringer, A., & Sacher, J. (2015). Sex hormones affect neurotransmitters and shape the adult female brain during hormonal transition periods. *Frontiers in Neuroscience*, *9*. <https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00037>
- Berntson, G. G., Cacioppo, J. T., & Quigley, K. S. (1993). Cardiac psychophysiology and autonomic space in humans: Empirical perspectives and conceptual implications. *Psychological Bulletin*, *114*(2), 296–322. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.114.2.296>
- Brinton, R. D., Thompson, R. F., Foy, M. R., Baudry, M., Wang, J., Finch, C. E., Morgan, T. E., Pike, C. J., Mack, W. J., Stanczyk, F. Z., & Nilsen, J. (2008). Progesterone receptors: Form and function in brain. *Frontiers in Neuroendocrinology*, *29*(2), 313–339. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2008.02.001>
- Castaldo, R., Melillo, P., Bracale, U., Caserta, M., Triassi, M., & Pecchia, L. (2015). Acute mental stress assessment via short term HRV analysis in healthy adults: A systematic review with meta-analysis. *Biomedical Signal Processing and Control*, *18*, 370–377. <https://doi.org/10.1016/j.bspc.2015.02.012>
- Cohen, A., Zemel, O. C., Colodner, R., Abu-Shkara, R., Masalha, R., Mahagna, L., & Barel, E. (2020). The Role of Endocrine Stress Systems and Sex Hormones in the Enhancing Effects of Stress on Mental Rotation Capabilities. *Brain Sciences*, *10*(11), 791. <https://doi.org/10.3390/brainsci10110791>

- Cohen, L. S., Soares, C. N., Vitonis, A. F., Otto, M. W., & Harlow, B. L. (2006). Risk for New Onset of Depression During the Menopausal Transition: The Harvard Study of Moods and Cycles. *Archives of General Psychiatry*, 63(4), 385–390. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.4.385>
- Cohen, S., Kamarck, T., & Mermelstein, R. (1983). A Global Measure of Perceived Stress. *Journal of Health and Social Behavior*, 24(4), 385–396. <https://doi.org/10.2307/2136404>
- Cohen, S., Kamarck, T., & Mermelstein, R. (1994). Perceived stress scale. *Measuring stress: A guide for health and social scientists*, 10(2), 1-2.
- Cygankiewicz, I., & Zareba, W. (2013). *Heart rate variability*. In R. M. Buijs & D. F. Swaab (Eds.), *Handbook of Clinical Neurology: Vol. 117. Autonomic Nervous System* (pp. 379–393). Elsevier.
- de Zambotti, M., Trinder, J., Colrain, I. M., & Baker, F. C. (2017). Menstrual cycle-related variation in autonomic nervous system functioning in women in the early menopausal transition with and without insomnia disorder. *Psychoneuroendocrinology*, 75, 44–51. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.10.009>
- Dearing, C., Handa, R. J., & Myers, B. (2022). Sex differences in autonomic responses to stress: Implications for cardiometabolic physiology. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 323(3), E281–E289. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00058.2022>
- Everly, G. S., & Lating, J. M. (2019). *A Clinical Guide to the Treatment of the Human Stress Response* (4th ed.). New York: Springer. <https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9098-6>
- Farage, M. A., Osborn, T. W., & MacLean, A. B. (2008). Cognitive, sensory, and emotional changes associated with the menstrual cycle: A review. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 278(4), 299–307. <https://doi.org/10.1007/s00404-008-0708-2>
- Fehring, R. J., Schneider, M., & Raviele, K. (2006). Variability in the phases of the menstrual cycle. *Journal of Obstetric, Gynecologic, and Neonatal Nursing: JOGNN*, 35(3), 376–384. <https://doi.org/10.1111/j.1552-6909.2006.00051.x>
- Ferin, M. (1999). Stress and the Reproductive Cycle. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 84(6), 1768–1774. <https://doi.org/10.1210/jcem.84.6.5367>
- Friedman, H. S. (1990). *Personality and Disease*. John Wiley & Sons.

Galea, L. A. M., Wide, J. K., & Barr, A. M. (2001). Estradiol alleviates depressive-like symptoms in a novel animal model of post-partum depression. *Behavioural Brain Research*, *122*(1), 1–9. [https://doi.org/10.1016/S0166-4328\(01\)00170-X](https://doi.org/10.1016/S0166-4328(01)00170-X)

Genazzani, A. R., Stomati, M., Morittu, A., Bernardi, F., Monteleone, P., Casarosa, E., Gallo, R., Salvestroni, C., & Luisi, M. (2000). Progesterone, progestagens and the central nervous system. *Human Reproduction*, *15*, 14–27. [https://doi.org/10.1093/humrep/15.suppl\\_1.14](https://doi.org/10.1093/humrep/15.suppl_1.14)

Gibbons, C. H. (2019). Basics of autonomic nervous system function. In K. H. Levin & P. Chauvel (A c. Di), *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 160, pp. 407–418). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64032-1.00027-8>

Goldberger, J. J. (1999). Sympathovagal balance: How should we measure it? *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, *276*(4), H1273–H1280. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1999.276.4.H1273>

Goldstein, D. S., & and Kopin, I. J. (2007). Evolution of concepts of stress. *Stress*, *10*(2), 109–120. <https://doi.org/10.1080/10253890701288935>

Goldstein, D. S., & and McEwen, B. (2002). Allostasis, Homeostats, and the Nature of Stress. *Stress*, *5*(1), 55–58. <https://doi.org/10.1080/102538902900012345>

González-Flores, O. (2018). Effects of Estrogen and Progesterone Fluctuations during the Menstrual Cycle on Cognitive Functions. *Journal of Pharmacology and Clinical Toxicology*, *6*(7), 1–2. <https://doi.org/10.47739/1132>

Hall, J. E., & Hall, M. E. (2021). *Guyton and Hall textbook of medical physiology* (14th ed.). Philadelphia: Elsevier.

Handy, A. B., Greenfield, S. F., Yonkers, K. A., & Payne, L. A. (2022). Psychiatric Symptoms Across the Menstrual Cycle in Adult Women: A Comprehensive Review. *Harvard Review of Psychiatry*, *30*(2), 100. <https://doi.org/10.1097/HRP.0000000000000329>

Hawkins, S. M., & Matzuk, M. M. (2008). Menstrual Cycle: Basic Biology. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1135*, 10–18. <https://doi.org/10.1196/annals.1429.018>

Holesh, J. E., Bass, A. N., & Lord, M. (2025). Physiology, Ovulation. *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441996/>

- Iacovides, S., Avidon, I., & Baker, F. c. (2015). Does pain vary across the menstrual cycle? A review. *European Journal of Pain*, *19*(10), 1389–1405. <https://doi.org/10.1002/ejp.714>
- Immanuel, S., Teferra, M. N., Baumert, M., & Bidargaddi, N. (2023). Heart Rate Variability for Evaluating Psychological Stress Changes in Healthy Adults: A Scoping Review. *Neuropsychobiology*, *82*(4), 187–202. <https://doi.org/10.1159/000530376>
- Jain, P., Chauhan, A. K., Singh, K., Garg, R., Jain, N., & Singh, R. (2023). Correlation of perceived stress with monthly cyclical changes in the female body. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, *12*(11), 2927–2933. [https://doi.org/10.4103/jfmprc.jfmprc\\_874\\_23](https://doi.org/10.4103/jfmprc.jfmprc_874_23)
- Jiryis, T., Magal, N., Fructher, E., Hertz, U., & Admon, R. (2022). Resting-state heart rate variability (HRV) mediates the association between perceived chronic stress and ambiguity avoidance. *Scientific Reports*, *12*, 17645. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-22584-4>
- Johnson, S. R. (2004). Premenstrual Syndrome, Premenstrual Dysphoric Disorder, and Beyond: A Clinical Primer for Practitioners. *Obstetrics & Gynecology*, *104*(4), 845. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000140686.66212.1e>
- KAN, Y., PENG, Y.-L., ZHAO, Z.-H., DONG, S.-T., XU, Y.-X., MA, X.-T., LIU, X.-L., LIU, Y.-Y., & ZHOU, Y.-J. (2024). The impact of female sex hormones on cardiovascular disease: From mechanisms to hormone therapy. *Journal of Geriatric Cardiology: JGC*, *21*(6), 669–681. <https://doi.org/10.26599/1671-5411.2024.06.003>
- Kannel, W. B., Hjortland, M. C., McNamara, P. M., & Gordon, T. (1976). Menopause and Risk of Cardiovascular Disease. *Annals of Internal Medicine*, *85*(4), 447–452. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-85-4-447>
- Katzung, B. G. (Ed.). (2018). *Basic & clinical pharmacology* (14th ed.). McGraw-Hill Education.
- Kelly, M. J., Qiu, J., & Rønnekleiv, O. K. (2005). Estrogen signaling in the hypothalamus. In G. Litwack (Ed.), *Vitamins & Hormones*, *71*, 123–145. Academic Press. [https://doi.org/10.1016/S0083-6729\(05\)71005-0](https://doi.org/10.1016/S0083-6729(05)71005-0)
- Kim, H.-G., Cheon, E.-J., Bai, D.-S., Lee, Y. H., & Koo, B.-H. (2018). Stress and Heart Rate Variability: A Meta-Analysis and Review of the Literature. *Psychiatry Investigation*, *15*(3), 235–245. <https://doi.org/10.30773/pi.2017.08.17>
- Lazarus, RS, & Folkman, S. (1984). *Stress, valutazione e coping*. New York: Springer.

- Lazarus R. S. (1993). From psychological stress to the emotions: a history of changing outlooks. *Annual review of psychology*, *44*, 1–21. <https://doi.org/10.1146/annurev.ps.44.020193.000245>
- Littlejohn, E. L., Fedorchak, S., & Boychuk, C. R. (2020). Sex-steroid-dependent plasticity of brain-stem autonomic circuits. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, *319*(2), R103–R113. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00357.2019>
- Liu, Q., Lin, Y., & Zhang, W. (2024). Psychological stress dysfunction in women with premenstrual syndrome. *Heliyon*, *10*(22), e40233. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e40233>
- Long, W. N. (1990). Abnormal Vaginal Bleeding. In H. K. Walker, W. D. Hall, & J. W. Hurst (A c. Di), *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations* (3rd ed.). Butterworths. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK282/>
- Maner, J. K., & Miller, S. L. (2014). Hormones and social monitoring: Menstrual cycle shifts in progesterone underlie women’s sensitivity to social information. *Evolution and Human Behavior*, *35*(1), 9–16. <https://doi.org/10.1016/j.evolhumbehav.2013.09.001>
- Matsumoto, T., Ushiroyama, T., Kimura, T., Hayashi, T., & Moritani, T. (2007). Altered autonomic nervous system activity as a potential etiological factor of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. *BioPsychoSocial medicine*, *1*, 24. <https://doi.org/10.1186/1751-0759-1-24>
- McCorry, L. K. (2007). Physiology of the Autonomic Nervous System. *American Journal of Pharmaceutical Education*, *71*(4), 78. <https://doi.org/10.5688/aj710478>
- McEwen, B. S. (1998). Stress, Adaptation, and Disease: Allostasis and Allostatic Load. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *840*(1), 33–44. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1998.tb09546.x>
- Messineo, L., & Tosto, C. (2024). Evaluation of the psychometric properties of the Italian version of the 10-item perceived stress scale in a sample of teachers. *Frontiers in Psychology*, *14*. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2023.1330789>
- Montero-López, E., Santos-Ruiz, A., García-Ríos, M. C., Rodríguez-Blázquez, M., Rogers, H. L., & Peralta-Ramírez, M. I. (2018). The relationship between the menstrual cycle and cortisol secretion: Daily and stress-invoked cortisol patterns. *International Journal of Psychophysiology*, *131*, 67–72. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2018.03.021>
- Muizzuddin, N., Marenus, K. D., Schnittger, S. F., Sullivan, M., & Maes, D. H. (2005). Effect of systemic hormonal cyclicity on skin. *Journal of cosmetic science*, *56*(5), 311–321.

- Nayman, S., Konstantinow, D. T., Schricker, I. F., Reinhard, I., & Kuehner, C. (2023). Associations of premenstrual symptoms with daily rumination and perceived stress and the moderating effects of mindfulness facets on symptom cyclicality in premenstrual syndrome. *Archives of Women's Mental Health*, 26(2), 167–176. <https://doi.org/10.1007/s00737-023-01304-5>
- Nunan, D., Sandercock, G. R. H., & Brodie, D. A. (2010). A Quantitative Systematic Review of Normal Values for Short-Term Heart Rate Variability in Healthy Adults. *Pacing and Clinical Electrophysiology*, 33(11), 1407–1417. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2010.02841.x>
- Oldehinkel, A. J., Ormel, J., Bosch, N. M., Bouma, E. M. C., Van Roon, A. M., Rosmalen, J. G. M., & Riese, H. (2011). Stressed out? Associations between perceived and physiological stress responses in adolescents: The TRAILS study. *Psychophysiology*, 48(4), 441–452. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2010.01118.x>
- Palomba, D. (2023). *Prospettive della psicofisiologia clinica*. Roma: Carocci.
- Pancheri, P. (1980). *Stress, emozioni, malattia: Introduzione alla medicina psicosomatica*. Milano: Edizioni scientifiche e tecniche Mondadori.
- Park, S. J., Goldsmith, L. T., & Weiss, G. (2002). Age-related changes in the regulation of luteinizing hormone secretion by estrogen in women. *Experimental Biology and Medicine (Maywood, N.J.)*, 227(7), 455–464. <https://doi.org/10.1177/153537020222700709>
- Pennisi, P., & Sarlo, M. (1998). *Indici elettrofisiologici in psicologia*. Padova: CLEUP.
- Pereira, V. H., Campos, I., & Sousa, N. (2017). The role of autonomic nervous system in susceptibility and resilience to stress. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 14, 102–107. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2017.01.003>
- Porges, S. W. (1995a). Cardiac vagal tone: A physiological index of stress. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 19(2), 225–233. [https://doi.org/10.1016/0149-7634\(94\)00066-A](https://doi.org/10.1016/0149-7634(94)00066-A)
- Porges, S. W. (1995b). Orienting in a defensive world: Mammalian modifications of our evolutionary heritage. A Polyvagal Theory. *Psychophysiology*, 32(4), 301–318. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1995.tb01213.x>
- Raymond, D., Gourshettiwar, P., & Kumar, P. (2024). Knowledge on physiology and functions of autonomic nervous system. *AIP Conference Proceedings*, 3188, 110002. <https://doi.org/10.1063/5.0240160>

Saleh, T., & Connell, B. (2007). Role of Oestrogen in the Central Regulation of Autonomic Function. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 34(9), 827–832. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2007.04663.x>

Schmalenberger, K. M., Eisenlohr-Moul, T. A., Jarczok, M. N., Eckstein, M., Schneider, E., Brenner, I. G., Duffy, K., Schweizer, S., Kiesner, J., Thayer, J. F., & Ditzen, B. (2020). Menstrual Cycle Changes in Vagally-Mediated Heart Rate Variability Are Associated with Progesterone: Evidence from Two Within-Person Studies. *Journal of Clinical Medicine*, 9(3), 617. <https://doi.org/10.3390/jcm9030617>

Schmalenberger, K. M., Tauseef, H. A., Barone, J. C., Owens, S. A., Lieberman, L., Jarczok, M. N., Girdler, S. S., Kiesner, J., Ditzen, B., & Eisenlohr-Moul, T. A. (2021). How to study the menstrual cycle: Practical tools and recommendations. *Psychoneuroendocrinology*, 123, 104895. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2020.104895>

Schwarz, K. G., Vicencio, S. C., Inestrosa, N. C., Villaseca, P., & Del Rio, R. (2024). Autonomic nervous system dysfunction throughout menopausal transition: A potential mechanism underpinning cardiovascular and cognitive alterations during female ageing. *The Journal of Physiology*, 602(2), 263–280. <https://doi.org/10.1113/JP285126>

Selye, H. (1976). Stress without Distress. In G. Serban (A c. Di), *Psychopathology of Human Adaptation*, 137–146. Springer US. [https://doi.org/10.1007/978-1-4684-2238-2\\_9](https://doi.org/10.1007/978-1-4684-2238-2_9)

Shaffer, F., McCraty, R., & Zerr, C. L. (2014). A healthy heart is not a metronome: An integrative review of the heart's anatomy and heart rate variability. *Frontiers in Psychology*, 5. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.01040>

Sherwin, B. B. (1996). Hormones, mood, and cognitive functioning in postmenopausal women. *Obstetrics & Gynecology*, 87(2, Supplement 1), 20S-26S. [https://doi.org/10.1016/0029-7844\(95\)00431-9](https://doi.org/10.1016/0029-7844(95)00431-9)

Sigmon, S. T., Dorhofer, D. M., Rohan, K. J., Hotovy, L. A., Boulard, N. E., & Fink, C. M. (2000). Psychophysiological, somatic, and affective changes across the menstrual cycle in women with panic disorder. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 68(3), 425-431. <https://doi.org/10.1037/0022-006X.68.3.425>

Silberstein, S. D., & Merriam, G. R. (2000). Physiology of the Menstrual Cycle. *Cephalalgia*, 20(3), 148–154. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2000.00034.x>

- Silva, A., Araujo, D., Costa, A., Dias, B., Fregonezi, G., & Dias, F. (2015). Increase in perceived stress is correlated to lower heart rate variability in healthy young subjects. *Acta Scientiarum. Health Sciences*, 37, 7. <https://doi.org/10.4025/actascihealthsci.v37i1.21676>
- Stadler, A., Weidlinger, S., & Stute, P. (2019). Impact of endogenous and exogenous progesterone exposure on stress biomarkers: A systematic review. *Climacteric*, 22(5), 435–441. <https://doi.org/10.1080/13697137.2019.1622085>
- Tada, Y., Yoshizaki, T., Tomata, Y., Yokoyama, Y., Sunami, A., Hida, A., & Kawano, Y. (2017). The Impact of Menstrual Cycle Phases on Cardiac Autonomic Nervous System Activity: An Observational Study Considering Lifestyle (Diet, Physical Activity, and Sleep) among Female College Students. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*, 63(4), 249–255. <https://doi.org/10.3177/jnsv.63.249>
- Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. (1996). *Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use*. *Circulation*, 93(5), 354–381. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.93.5.1043>
- Tenan, M. S., Brothers, R. M., Tweedell, A. J., Hackney, A. C., & Griffin, L. (2014). Changes in resting heart rate variability across the menstrual cycle. *Psychophysiology*, 51(10), 996–1004. <https://doi.org/10.1111/psyp.12250>
- Thayer, J. F., Åhs, F., Fredrikson, M., Sollers, J. J., & Wager, T. D. (2012). A meta-analysis of heart rate variability and neuroimaging studies: Implications for heart rate variability as a marker of stress and health. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 36(2), 747–756. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.11.009>
- Thiyagarajan, D. K., Basit, H., & Jeanmonod, R. (2025). Physiology, menstrual cycle. *StatPearls*. StatPearls Publishing. Retrieved May 21, 2025. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500020/>
- Trapanotto, M. (2001). *Lezioni di psicobiologia*. Padova: CLEUP.
- Tripska, K., Draessler, J., & Pokladnikova, J. (2022). Heart rate variability, perceived stress and willingness to seek counselling in undergraduate students. *Journal of Psychosomatic Research*, 160, 110972. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2022.110972>
- Ulrich-Lai, Y. M., & Herman, J. P. (2009). Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(6), 397–409. <https://doi.org/10.1038/nrn2647>

Zhang, L., Verwer, R. W. H., van Heerikhuize, J., Lucassen, P. J., Nathanielsz, P. W., Hol, E. M., Aronica, E., Dhillon, W. S., Meynen, G., & Swaab, D. F. (2024). Progesterone receptor distribution in the human hypothalamus and its association with suicide. *Acta Neuropathologica Communications*, 12(1), 16. <https://doi.org/10.1186/s40478-024-01733-y>

## SITOGRAFIA

American Psychological Association. (2018, April 19). *Stress*. In *APA Dictionary of Psychology*. Retrieved May 26, 2025, from <https://dictionary.apa.org/stress>

Kubios HRV Software – User's Guide (version 3.5). [https://www.kubios.com/downloads/Kubios\\_HRV\\_Users\\_Guide.pdf](https://www.kubios.com/downloads/Kubios_HRV_Users_Guide.pdf)

## APPENDICE A

### Calcolo delle fasi del ciclo mestruale

Nel questionario Qualtrics di screening la partecipante ha fornito la data del primo giorno dell'ultima mestruazione (UM), della durata media della mestruazione (DM) e della durata media del ciclo (DC). Sulla base di queste date, un database Excel preimpostato ha eseguito i calcoli e determinato le finestre di giorni utili per fissare gli appuntamenti in laboratorio, secondo un metodo misto:

- Mestruazione successiva (MS): definita come  $UM + DC$  (Schmalenberger et al 2021);
- **Fase Follicolare**: compresa tra il termine della mestruazione ( $UM + DM$ ) e il giorno precedente all'inizio stimato dell'ovulazione ( $IO - 1$ ) (Fehring et al., 2006);
- Ovulazione: stimata con inizio a  $MS - 17$  (IO) e fine a  $MS - 12$  (FO) (Schmalenberger et al 2020);
- Finestra perimenstruale successiva: compresa tra i giorni  $MS - 3$  (IPMS) e  $MS + 3$  (Schmalenberger et al 2020);
- **Fase Luteale**: compresa tra il giorno successivo alla fine dell'ovulazione ( $FO + 1$ ) e il giorno precedente l'inizio della finestra perimenstruale ( $IPMS - 1$ ) (Fehring et al., 2006);