



**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI
PADOVA**

Dipartimento di Psicologia Generale

Corso di laurea in Psicologia Clinica

Tesi di laurea Magistrale

**Depressione e autoregolazione:
uno studio tramite Biofeedback**

**Depressive symptomatology and self-regulation:
a sample using Biofeedback**

Relatrice:
Dott.ssa Elisabetta Patron

Laureanda: Vanessa Ruggiero
Matricola: 2091392

Anno Accademico 2023/2024

INDICE

CAPITOLO 1 – LA DEPRESSIONE	1
1.1 Depressione in clinica.....	1
1.2 Basi neurobiologiche della depressione.....	15
1.3 Indici e alterazioni psicofisiologiche	30
CAPITOLO 2 - ENTEROCEZIONE E AUTOREGOLAZIONE	40
2.1 Enterocezione ed integrazione neuroviscerale.....	40
2.2 Autoregolazione	54
CAPITOLO 3 - LA RICERCA	66
3.1 Introduzione e scopi della ricerca	66
3.2 Metodo	68
3.2.1 Partecipanti	68
3.2.2 Strumenti.....	69
3.2.3 Compiti per valutare l'accuratezza enterocettiva.....	72
3.2.4 Indici psicofisiologici.....	73
3.2.5 Compito di Biofeedback.....	74
3.3 Procedura.....	76
3.4 Pre-processing e analisi statistiche.....	77
3.5 Risultati.....	80
3.4 Discussione dei risultati e conclusioni.....	90

ABSTRACT

Gli individui con sintomi depressivi mostrano alterazioni sia a livello cerebrale che somatico, in entrambe le direzioni delle vie afferenti ed efferenti. Ciò è supportato dalla ridotta variabilità della frequenza cardiaca (in inglese *Heart Rate Variability*, HRV), la quale si figura come l'indicatore periferico principale dell'attività corticale centrale e precentrale, e anche da un'alterata accuratezza e sensibilità enterocettiva, riflettendo un deficit nel processo di autoregolazione sia emozionale che fisiologica.

L'obiettivo più ampio della ricerca è quello di indagare come il tono dell'umore influenza la relazione tra l'attività cardiaca e attività cerebrale, valutando alcuni correlati neurali della percezione viscerale. Nello specifico, il presente lavoro di tesi esplorerà i processi di autoregolazione psicofisiologica in studenti universitari con sintomatologia depressiva subclinica. Si ipotizza che i sintomi depressivi siano negativamente correlati con le abilità enterocettive, con la performance nell'autoregolazione emotiva e con gli indici di HRV rispetto al gruppo di controllo. A tal fine, i partecipanti reclutati hanno completato una batteria di questionari mirati a valutare il tono dell'umore attraverso il Beck Depression Inventory II (BDI-II); i livelli d'ansia attraverso il Beck Anxiety Inventory (BAI); la disregolazione emozionale attraverso Difficulties in Emotion Regulation Scale (DERS).

Successivamente, in base ai punteggi ottenuti e in base ai risultati emersi dalla Structured Clinical Interview (SCID), i partecipanti sono stati assegnati al gruppo di controllo (n = 45) o al gruppo con sintomi disforici (n = 27). La raccolta dei dati ha previsto la registrazione degli indici psicofisiologici tramite l'elettrocardiogramma (ECG), tecnica che ha permesso di raccogliere dati relativi alle abilità enterocettive (accuratezza e sensibilità). L'accuratezza è stata misurata attraverso il compito di rilevamento del battito cardiaco (*Heartbeat Tracking Task*, HTT) e il compito di discriminazione del battito cardiaco (*Heartbeat Discrimination Task*, HDT), la sensibilità enterocettiva è stata misurata attraverso il Questionario di Percezione Corporea (BPQ-22).

La capacità di autoregolazione fisiologica, supportata dalla regolazione dell'HRV, è stata valutata tramite compiti di biofeedback, che permettono di misurare il livello di performance sull'autoregolazione di ogni soggetto.

I risultati indicano che i soggetti con sintomi disforici, mostrano una maggior disregolazione simpato vagale ($p= 0.014$) supportata da un tono vagale ridotto ($p= 0.059$) e una performance peggiore in alcuni compiti di autoregolazione emotiva rispetto al gruppo di controllo ($p= 0.015$). Inoltre, alcune componenti di disregolazione emozionale, che sono associate alla sintomatologia depressiva, risultano associate ad una minore accuratezza enterocettiva.

Questi risultati sono rilevanti sia per la ricerca clinica che le applicazioni pratiche. Infatti, suggeriscono che un intervento più mirato e specifico sull'autoregolazione e sul bilanciamento simpato vagale potrebbe migliorare la gestione dei sintomi depressivi, ad esempio attraverso tecniche di autoregolazione, come il biofeedback. L'intervento non risulterebbe utile solo nel migliorare i sintomi affettivi della depressione, ma anche andando ad agire sulle alterazioni psicosomatiche tipiche della sintomatologia depressiva. Questo inoltre potrebbe ridurre il rischio in pazienti con sintomatologia depressiva di sviluppare malattie in comorbidità, come ad esempio le patologie cardiovascolari. Infine, interventi di questo tipo potrebbero essere utili anche in ottica preventiva come negli adolescenti o nei giovani adulti maggiormente a rischio di sviluppare disturbi depressivi. Attraverso un intervento precoce sarebbe possibile mitigare il rischio di sviluppare successivamente la psicopatologia conclamata, con l'obiettivo di incrementare il benessere psicofisico degli individui.

Parole chiave: *Depressione, Enterocezione, Autoregolazione, Biofeedback.*

I CAPITOLO

LA DEPRESSIONE

1.1 La depressione in clinica

La depressione è un disturbo psichiatrico appartenente ai disturbi dell'umore, la cui sintomatologia è eterogenea e colpisce la sfera cognitiva, affettiva e relazionale dell'individuo. Tra i sintomi patognomici troviamo il tono dell'umore deflesso, anedonia, senso di vuoto, alterazioni della libido, senso di colpa e svalutazione, difficoltà di concentrazione o di memoria, ipo- o iper-fagia, ruminazione ed inoltre ideazione suicidaria. Inoltre, riscontriamo anche sintomatologia somatica come abulia, rallentamento o agitazione psicomotoria, spossatezza, difficoltà del sonno, cambiamenti dell'appetito e dolori persistenti (American Psychiatric Association, 2013). Attraverso il passaggio del manuale diagnostico che va dal DSM-IV-TR al DSM-5, è possibile avvalersi di un assessment dimensionale e un sistema multiassiale e questo ci permette di collocare i disturbi dell'umore lungo un continuum, sul quale ad un estremo troviamo la depressione e all'altro la mania, diverso da quello unipolare-bipolare. Ciò ha permesso la classificazione di diverse tipologie di disturbi depressivi, tra cui: disturbo depressivo maggiore, disturbo depressivo persistente, disturbo disforico premestruale, disturbo da disregolazione dell'umore dirompente.

Tra i disturbi depressivi troviamo anche il **disturbo distimico**, anche chiamata "depressione reattiva", in cui ritroviamo gli stessi sintomi patognomici ma attenuati, legati ad eventi specifici, come un lutto di una persona cara, e la loro durata non dev'essere inferiore a due anni (Palomba & Stegagno, 2004). Inoltre, nel DSM-5 si fa ricorso a degli specificatori per i disturbi depressivi, ossia delle estensioni che consentono una diagnosi più specifica; tra questi troviamo: con distress ansioso, con aspetti melancolici, con caratteristiche psicotiche congrue/incongrue all'umore, con aspetti catatonici, stagionale ricorrente, con aspetti atipici (APA, 2013).

La **depressione con aspetti atipici** risulta contrapposta alle manifestazioni depressive più classiche e risulta più diffusa rispetto a queste ultime. Lo specificatore "atipica" include iperfagia, ipersonnia, paralisi plumbea (sensazione prolungata di stanchezza e pesantezza alle gambe e alle braccia, che dura più di un'ora al giorno per almeno tre mesi) e sensibilità al rifiuto interpersonale. A differenza della depressione "classica",

l'umore varia, diventando anche eutimico in risposta ad eventi positivi, connotando la presenza di reattività emotiva (Blanco et al., 2012).

Di ulteriore rilevanza clinica è anche la **depressione subclinica**, la disforia, la quale si riferisce a una condizione caratterizzata da elevati sintomi depressivi senza soddisfare i criteri per una diagnosi formale di depressione maggiore in base al numero, alla durata e all'impatto sul funzionamento dei sintomi (Ghiasi et al., 2021). Nonostante la sintomatologia sia meno grave rispetto a quella della depressione maggiore, la sintomatologia della depressione subclinica è associata a un peggioramento della qualità della vita, in quanto se da un lato i sintomi non impediscono all'individuo di far fronte ai propri impegni quotidiani, dall'altro, il rendimento è influenzato negativamente dalla sintomatologia con conseguenti disagi sul piano sociale. Inoltre, la depressione subclinica è associata anche a un aumento di costi economici, uso dei servizi sanitari, inoltre è considerata prodromica del disturbo depressivo maggiore e sul lungo termine è associata a più elevati tassi di mortalità (Cuijpers et al., 2014). Per questo motivo, è importante attuare interventi di natura preventiva e utilizzare approcci come quello del progetto Research Domain Criteria (RDoC), il quale collega i meccanismi psicobiologici alla sintomatologia della psicopatologia, contribuendo al progresso scientifico per comprendere al meglio la vulnerabilità al disturbo e prevenirlo soprattutto nelle popolazioni a rischio (Dell'Acqua et. al, 2023).

La prevenzione dei disturbi dell'umore è importante perché si configura come la prima causa di disabilità a livello mondiale secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), con un peso significativo anche sulla spesa pubblica a causa dei suoi effetti diretti e indiretti. Assume in particolare rilievo il **disturbo di depressione maggiore**, il quale è il più diffuso dei disturbi dell'umore. Tra gli effetti diretti dei disturbi dell'umore troviamo la ridotta capacità lavorativa di chi soffre di depressione, a causa dell'anedonia e dall'abulia, le abitudini poco sane come il fumo, il consumo di alcol, la sedentarietà, e anche la scarsa aderenza alle prescrizioni mediche. Tra gli effetti indiretti, invece, riscontriamo la comorbidità con psicopatologie come i disturbi d'ansia, disturbo da stress-post traumatico, disturbo da abuso di sostanze, disturbi dell'alimentazione, ma anche con patologie fisiche che verranno approfondite a seguito come le malattie cardiovascolari, il diabete, la sindrome metabolica, ipertensione, ma anche le demenze, l'obesità, asma, dolore cronico (come ad esempio le cefalee) e il

peggioramento delle malattie autoimmuni (Dinatale et al., 2022; Thaipisuttikul et al., 2014; Arnaud et al., 2022; Roy-Byrne et al, 2008).

Le principali caratteristiche del disturbo sono riportate nella tabella a seguito secondo il manuale DSM-5 (**tabella 1.1**)

Criteri che costituiscono un episodio depressivo maggiore secondo il DSM-5

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

1. Umore depresso per la maggior parte del giorno, quasi tutti i giorni.
2. Marcata diminuzione di interesse o piacere per tutte, o quasi tutte, le attività per la maggior parte del giorno, quasi tutti i giorni
3. Significativa perdita di peso, non dovuta a dieta, o aumento di peso (per es., un cambiamento superiore al 5% del peso corporeo in un mese) oppure diminuzione o aumento dell'appetito quasi tutti i giorni.
4. Insonnia o ipersonnia quasi tutti i giorni.
5. Agitazione o rallentamento psicomotori quasi tutti i giorni (osservabile dagli altri; non semplicemente sentimenti soggettivi di essere irrequieto/a o rallentato/a).
6. Faticabilità o mancanza di energia quasi tutti i giorni.
7. Sentimenti di autosvalutazione o di colpa eccessivi o inappropriati (che possono essere deliranti), quasi tutti i giorni.
8. Ridotta capacità di concentrarsi, o indecisione, quasi tutti i giorni (come impressione soggettiva o osservata da altri).
9. Pensieri ricorrenti di morte (non solo paura di morire), ricorrente ideazione suicidaria senza un piano specifico a un tentativo di suicidio o un piano specifico per commettere suicidio.

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

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

Tabella 1.1 Criteri diagnostici per depressione maggiore (American Psychiatric Association (APA), DSM-5; 2013)

La frequenza del disturbo depressivo maggiore è in aumento e affligge più di 350 milioni di persone a livello mondiale (Istituto Superiore di Sanità, ISS, 2018). In Italia,

il 10,1% della popolazione ha sperimentato almeno una volta un episodio di depressione maggiore nella propria vita. Inoltre, il 6,4% della popolazione italiana nel 2021-2022 ha riportato sintomi depressivi, con una prevalenza del 7,2% per l'insorgenza nella tarda età adulta (da 50 a 69 anni). Nonostante ciò, la fascia di età in cui è più probabile che si presenti l'esordio di un disturbo depressivo si colloca tra i 10 e i 25 anni (adolescenza e prima età adulta) (Kessler et al., 2014). I sintomi depressivi sono più diffusi nelle donne (8,2%) che negli uomini (4,5%), come riportato nella **figura 1.1.1** (EpiCentro, ISS; 2022).

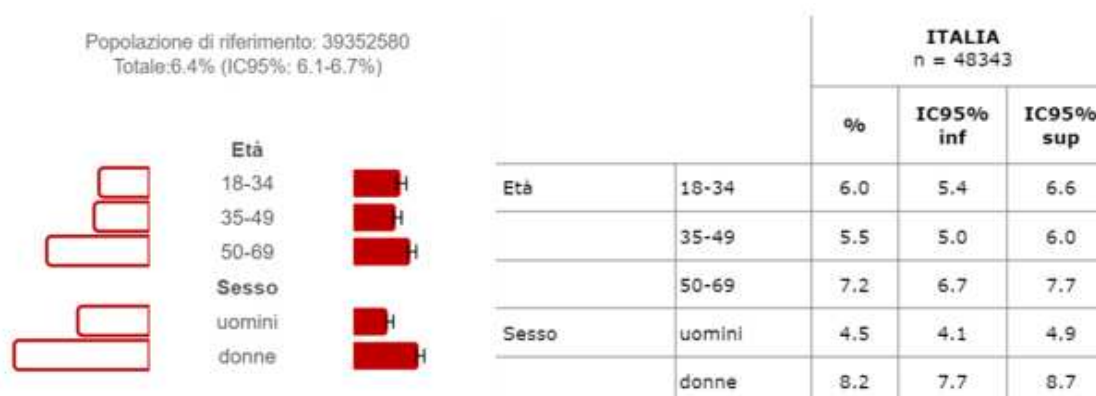


Figura 1.1.1 Epidemiologia della sintomatologia depressiva in Italia (ISS; 2022)

Inoltre, nelle donne gioca un ruolo importante il legame tra depressione e ciclo ormonale. Infatti, come sopraccitato, all'interno del manuale diagnostico DSM-5 configura anche il **disturbo disforico premestruale** tra i disturbi depressivi. Questo disturbo è caratterizzato dalla presenza di sintomi depressivi più accentuati nella fase luteale del ciclo mestruale, la quale precede l'esordio del ciclo stesso. Questi sintomi tendono a regredire pochi giorni dopo l'arrivo della mestruazione e diventare minimali o assenti dopo una settimana (APA, 2013). La diagnosi di questo disturbo richiede la presenza di almeno un sintomo depressivo in presenza di almeno cinque sintomi (tra cui sbalzi d'umore, irritabilità, tono dell'umore notevolmente deflesso, tensione marcata, diminuzione dell'interesse nelle attività quotidiane, spossatezza, cambiamenti di appetito e sonno in aggiunta a sintomi fisici associati alla sindrome premestruale) che si manifestano nella fase luteale di due cicli ovulatori (Nappi et al., 2023). L'aspetto degno di nota è che questo disturbo è associato a forte distress nella quotidianità del soggetto, causando sintomi così severi da interferire con le attività giornaliere e con tutte le

funzioni. Il disturbo disforico premestruale è doloroso, gravemente invalidante e spesso sottodiagnosticato (Pinkerton, 2023).

Oltre alla presenza strettamente femminile di questo disturbo, donne con problemi di infertilità (e quindi con cicli ormonali alterati), mostrano livelli di depressione più alti rispetto alle donne fertili e questi aumentati livelli di depressione si riscontrano anche se la donna infertile priva di sintomatologia depressiva ricorre a tecniche di fecondazione assistita (Gdańska et al.; 2017). A sostegno del fatto che le variazioni ormonali si associno spesso a sintomatologia depressiva, non è infrequente riscontrare sintomatologia depressiva durante il primo e il terzo trimestre di gravidanza (Park et al., 2015), che può includere ideazione suicidaria. Inoltre, le donne che mostrano sintomi depressivi durante la gravidanza, hanno un rischio maggiore di sviluppare depressione perinatale (Mikšić et al., 2018). Questo è particolarmente rilevante se pensiamo al fatto che tra i fattori di rischio per questa psicopatologia, la familiarità gioca un ruolo importante. Infatti, per chi ha un parente di primo grado, e/o gemelli monozigoti, che soffre di depressione, il rischio di sviluppare a sua volta depressione è di due o tre volte maggiore e con rischio di presentare una sintomatologia più grave rispetto a chi non ha parenti di primo grado depressi (APA, 2013; Hammen, 2018).

Dunque, la familiarità gioca un ruolo rilevante nello sviluppo dei disturbi dell'umore e della depressione in particolare, ma è bene ricordare che l'interazione con l'ambiente ha un ruolo altrettanto rilevante, e che dunque, l'ereditarietà non è l'unico fattore di rischio coinvolto nell'evoluzione del disturbo. Infatti, tra gli altri fattori di rischio troviamo il livello di istruzione e lo status socioeconomico. A tal proposito, i dati dell'ISS riportano che in Italia, chi mostra più sintomi depressivi presenta un basso livello di istruzione, difficoltà economiche e vive da solo (ISS, 2022). In generale, uno status socioeconomico basso ha un impatto negativo anche sulla salute. Questo si verifica non solo quando si parla di povertà prettamente economica, ma anche quando si intende la perdita di controllo e di coinvolgimento sociale, i quali possono avere un effetto negativo sulla sintomatologia depressiva sia attraverso l'azione diretta sulle vie neuroendocrine, sia tramite comportamenti non salutari (es. fumo e l'abuso di alcol). In particolare, come conseguenza al basso coinvolgimento sociale, possono subentrare fattori cognitivi-valutativi, i quali a loro volta aggravano la sintomatologia depressiva (Hamilton-West, 2011).

Se consideriamo i fattori di rischio e l'eziopatogenesi del disturbo depressivo, è inevitabile fare riferimento alle teorie che cercano di spiegare l'origine della depressione. Tra queste teorie, troviamo sicuramente la teoria cognitivo-comportamentale dell'impotenza appresa di Seligman, la quale trae origine da un contesto sperimentale (Rainone & Mancini, 2012). Secondo la teoria dell'impotenza appresa (in inglese *hopelessness theory*), gli individui percepiscono di essere completamente passivi di fronte agli eventi esterni sui quali non hanno alcun controllo. La teoria dell'impotenza appresa è stata dapprima studiata sul modello animale, nello specifico, alcuni cani venivano esposti a stimoli elettrici. In questo esperimento gli sperimentatori variavano una singola variabile: nel primo gruppo i cani venivano posti in condizioni in cui potevano muoversi liberamente, consentendo loro di agire per interrompere il flusso degli stimoli elettrici; nel secondo gruppo i cani venivano esposti solo al flusso incontrollabile di stimoli elettrici, senza alcuna possibilità di evitare o modificare la situazione. I cani nel primo gruppo, quelli che potevano influenzare attivamente la situazione (ad es. scappando o spostandosi), mostravano una capacità di adattamento superiore rispetto a quelli che non potevano farlo. I cani del secondo gruppo imparavano che i risultati erano indipendenti dalle loro risposte comportamentali e dunque, le loro risposte non avevano importanza, risultando così passivi alle situazioni senza mettere in atto tentativi di fuga. Inoltre, quando i cani che erano stati precedentemente assegnati al secondo gruppo, quindi esposti alla stimolazione incontrollabile, venivano successivamente posti nella condizione di libertà di movimento (la stessa di quelli assegnati al primo gruppo), mostravano una persistente mancanza di iniziativa nel cambiare la loro condizione. Questi risultati suggerivano che gli individui che avevano precedentemente sperimentato eventi dolorosi incontrollabili avevano sviluppato una risposta passiva alla situazione, chiamata impotenza appresa (Maier & Seligman, 2016). Questa risposta comportamentale passiva rifletteva alcune delle caratteristiche centrali della depressione, come la tendenza a percepire una serie di eventi come incontrollabili e un senso di impotenza. Nell'uomo è stato riscontrato che si possono sviluppare comportamenti passivi e senso di impotenza dopo una serie di eventi stressanti. Sembra che questa associazione non sia presente in tutti gli individui sottoposti a stressors, ma che la componente attributiva abbia un ruolo centrale. Nello specifico, gli individui che più facilmente sviluppano impotenza appresa e quindi

depressione non riescono a far fronte ad avvenimenti stressanti poiché attribuiscono a sé stessi la causa dell'insuccesso (Palomba & Stegagno, 2004).

Secondo la teoria dell'impotenza appresa, che deriva dal modello di Seligman, l'insorgenza dei sintomi depressivi sarebbe il risultato dell'esposizione ripetuta ad eventi avversi, i quali inducono negli individui un senso di impotenza e disperazione tale da scatenare manifestazioni depressive. Dunque, un elemento fondamentale nell'eziologia della depressione è la disperazione, definita come la convinzione che eventi negativi si verificheranno e/o che non si otterranno esiti desiderabili, e che non vi sia alcuna possibilità di controllo su tali eventi. Nonostante la teoria permetta previsioni affidabili, non tutte le persone sottoposte a gravi stress ripetuti sviluppano depressione. In questo senso, ulteriori ricerche hanno evidenziato l'importanza degli stili di attribuzione nel determinare la suscettibilità alla depressione. Gli stili di attribuzione si distinguono per la percezione delle cause degli eventi come stabili o instabili, globali o specifiche (Abramson et al., 1990). Ad esempio, un individuo potrebbe attribuire eventi negativi a cause stabili e globali, come il proprio senso di incompetenza, aumentando così la vulnerabilità alla depressione (**figura 1.1.2**). Pertanto, l'insorgenza della depressione non dipende solo dall'esposizione ad eventi in cui vi è impotenza appresa, ma anche dagli stili di attribuzione utilizzati per interpretare tali eventi.

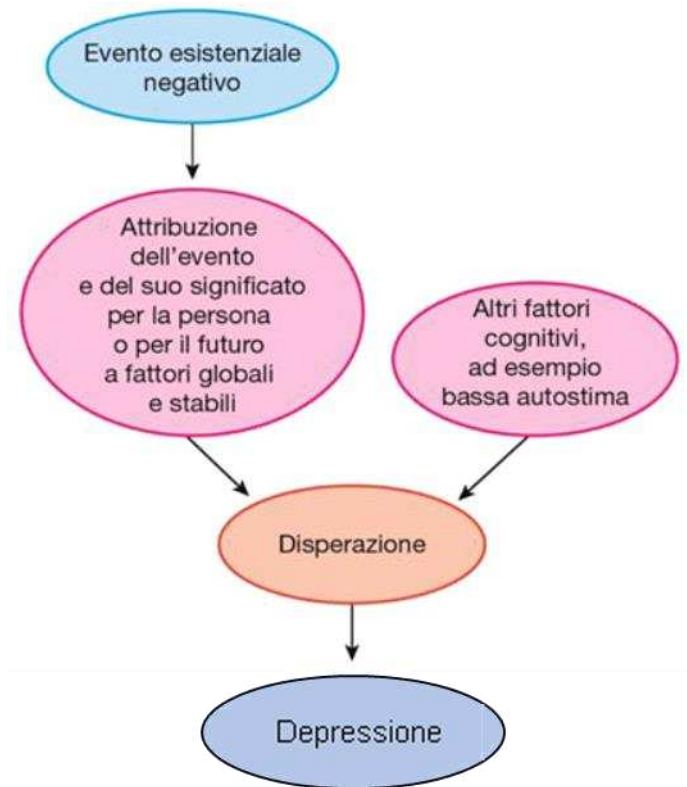


Figura 1.1.2 Hopelessness theory

Un'altra teoria cognitiva degna di nota è quella di Aron T. Beck. La sua teoria cognitiva sviluppata per il disturbo depressivo maggiore e successivamente applicata ai disturbi d'ansia, suggerisce che schemi mentali (ossia rappresentazioni cognitive) disfunzionali riguardanti il sé, il mondo e il futuro vengano attivati da determinate esperienze di vita. Ciò genera un'elaborazione preferenziale delle informazioni coerenti allo schema più spesso attivato (nella depressione quello disfunzionale) in un circolo vizioso che determina una conseguente predominanza di pensieri, immagini e interpretazioni negative (Beck, 1987). Questa teoria si basa su tre livelli di cognizione responsabili della persistenza della psicopatologia (triade cognitiva): schemi, credenze disfunzionali e bias cognitivi. Nello specifico, gli schemi sono rappresentazioni cognitive che derivano da pattern ricorrenti di elaborazione delle informazioni (es. tendenza a elaborare selettivamente informazioni autoreferenziali negative sul rifiuto sociale). Il contenuto dello schema costituisce le credenze, le quali sono rigide, disfunzionali, negative e riguardano sé stessi (es. "nessuno mi vuole davvero bene"), il mondo e il futuro. Questi schemi, una volta attivati, alterano l'elaborazione delle informazioni,

facilitando la formazione di bias cognitivi i quali contribuiscono allo sviluppo di uno stato emotivo avverso, caratteristico della depressione (Clark & Beck, 2010).

La teoria suggerisce anche che esperienze avverse nell'infanzia sensibilizzino gli individui a eventi stressanti successivi, attivando schemi disfunzionali e bias cognitivi che possono favorire l'insorgenza di episodi depressivi o ansiosi. Questa vulnerabilità cognitiva opera in un contesto di risposte allo stress, dove eventi stressanti negativi possono attivare schemi mentali disfunzionali e più probabilmente associarsi a disturbi emotivi. Dunque, la teoria di Beck riprende la relazione familiarità-ambiente sopracitata e il modello diatesi-stress (Monroe & Simons, 1991). Questo modello afferma che vi è l'insorgenza del disturbo quando una predisposizione biologica (diatesi) interagisce con fattori ambientali stressanti (stress), aumentando il rischio di sviluppare una condizione psichiatrica. A loro volta, gli eventi stressanti possono sollecitare la diatesi e infine portare alla manifestazione del disturbo. Il modello suggerisce che la presenza della diatesi da sola non garantisce lo sviluppo della malattia; è necessaria anche l'esposizione a fattori di stress ambientali significativi. Allo stesso modo, l'assenza di una diatesi può proteggere un individuo dai disturbi mentali, anche se esposto a fattori di stress (Zubin & Spring, 1977).

In questo contesto, un individuo con vulnerabilità genetica per disturbi dell'umore, se presenta credenze disfunzionali (come una visione negativa del futuro e di sé) e bias di interpretazione negativi a seguito di un evento stressante, mostrerà con maggiore probabilità una sintomatologia depressiva e il rischio di presentare una sintomatologia clinicamente rilevante (Azbel & D'Alessandro, 2010). In altre parole, i bias cognitivi possono influenzare negativamente la percezione e l'interpretazione che l'individuo dà della situazione, di conseguenza, modellare le opinioni e le aspettative dell'individuo nel corso del tempo e quindi contribuire alla sintomatologia depressiva (**figura 1.1.3**).

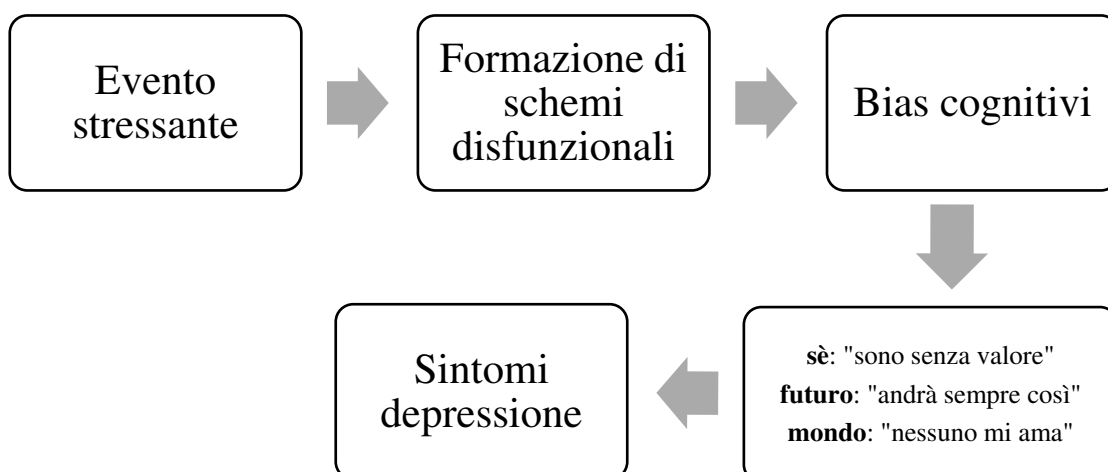


Figura 1.1.3 Teoria cognitiva di Beck sulla depressione, triade cognitiva

Questo meccanismo facilita l'interazione tra fattori di rischio genetici e ambientali, secondo cui fattori di rischio genetici e ambientali si influenzano a vicenda in un circolo vizioso incrementando il rischio di psicopatologia in presenza di un evento stressante (es. perdita di una persona; Beck e Bredeimer, 2016).

Fattori genetici

Dunque, oltre al fattore cognitivo, anche il fattore genetico gioca un ruolo importante nell'eziologia depressiva. Infatti, si stima che l'ereditarietà genetica di questo disturbo sia tra il 31% e 42% e un ruolo cruciale lo svolgano i vari geni e polimorfismi (**figura 1.1.4**) (Sullivan et al., 2000). Nei disturbi dell'umore, un importante ruolo lo ricoprono i geni responsabili dei ritmi circadiani (geni clock), la cui trascrizione risulta disregolata e interrotta nei pazienti con disturbo depressivo maggiore (Li et al., 2013). Tra i fattori genetici associati ad un maggior rischio di depressione riscontriamo vari polimorfismi, tra cui: il polimorfismo¹ del trasportatore e del recettore della serotonina, i polimorfismi della triptofano idrossilasi (TPH2), il polimorfismo della monoamminossidasi A (MAO-A) e il polimorfismo fattore neurotrofico (Pitsillou et al., 2020). I soggetti che hanno

¹ Polimorfismo = le mutazioni, che diventano comuni a tal punto da interessare più dell'1% della popolazione, prendono il nome di polimorfismi (ad esempio, i tipi di sangue umano A, B, AB e O). La maggior parte dei polimorfismi influisce poco o non influisce minimamente sul fenotipo (la struttura e la funzionalità effettive dell'organismo di un individuo).

una o due copie dell'allele corto del polimorfismo del promotore 5-HTT sembrano essere più suscettibili a manifestare sintomi depressivi, ad averne una diagnosi per questo disturbo e mostrare una tendenza al suicidio in risposta a eventi stressanti nella vita, rispetto a coloro che hanno due copie dell'allele lungo (Caspi et al., 2003).

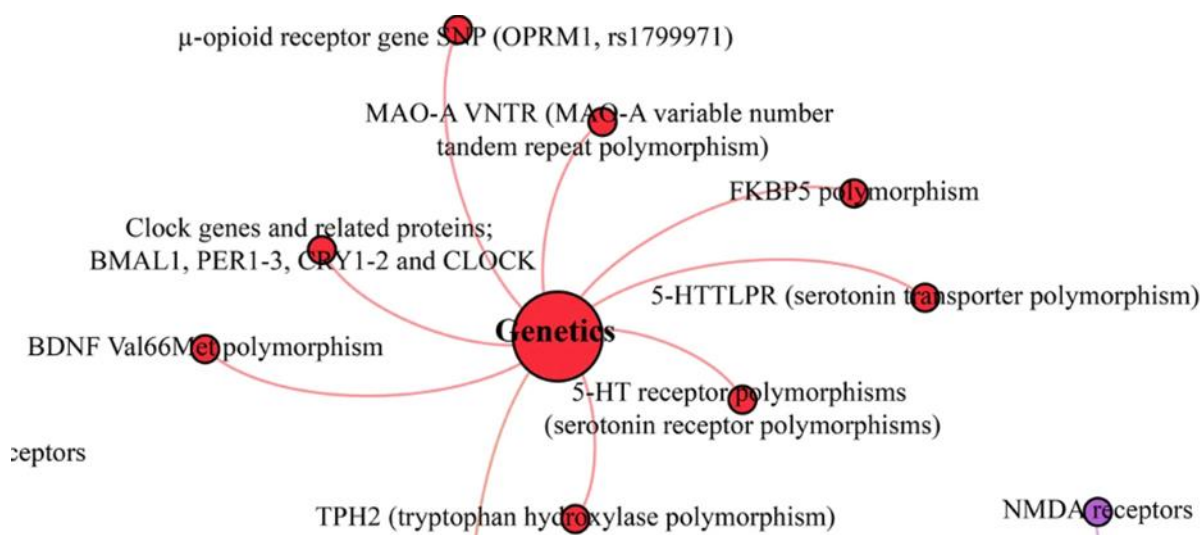


Figura 1.1.4 Basi molecolari e cellulari del disturbo depressivo maggiore (Sullivan et al., 2000)

Dunque, la serotonina svolge un ruolo particolarmente rilevante nell'eziologia del disturbo depressivo e risulta necessario approfondire ulteriormente questo punto. La serotonina (5-HT) è un neurotrasmettitore e svolge un ruolo importante nei sistemi cerebrali che regolano il tono dell'umore, il comportamento emozionale e il sonno (Purves et al., 2004). La 5-HT viene sintetizzata a partire dal triptofano, un amminoacido che si trova nel sangue e la cui presenza è strettamente legata alla dieta (si trova in alte quantità nel cioccolato, nei cereali, nella carne e nei latticini).

Una volta sintetizzata dal nostro organismo (**figura 1.1.5**), la 5-HT viene utilizzata dal sistema nervoso centrale e in particolare da quei network neuronali coinvolti in diverse funzioni, tra cui il tono dell'umore. Nello specifico, la 5-HT viene rilasciata dal terminale assonico, attiva gli specifici canali viene poi rimossa dalla fessura sinaptica grazie al trasportatore serotoninergico SERT e viene nuovamente immagazzinata nelle vescicole sinaptiche o degradata dagli enzimi monoaminossidasi (MAO).

L'idea che questo processo fosse coinvolto nell'eziologia della depressione è stato scoperto per caso all'inizio degli anni '50 quando Freis (1954) somministrarono la

reserpina² a dei pazienti ipertesi e notò un drastico calo del tono dell'umore con complicazioni psichiatriche come tristezza, abulia, affaticamento e ideazione suicidaria in pazienti ipertesi trattati con grandi dosi di reserpina. Non si trovarono effetti analoghi quando i pazienti vennero trattati con altri farmaci antipertensivi. Da queste osservazioni cliniche, è nata l'ipotesi che la depressione fosse causata dalla deplezione di catecolamine, causata dalla reserpina (Strawbridge et al., 2022). Quest'ultima agisce legandosi alle vescicole intracellulari delle catecolamine, bloccando la trasmissione nervosa adrenergica mediante l'inibizione del trasportatore vescicolare delle monoamine (serotonina, dopamina, noradrenalina). Di conseguenza, si verifica un'interferenza nell'assorbimento dei neurotrasmettitori all'interno delle vescicole nervose presinaptiche (Cheung & Parmar, 2022).

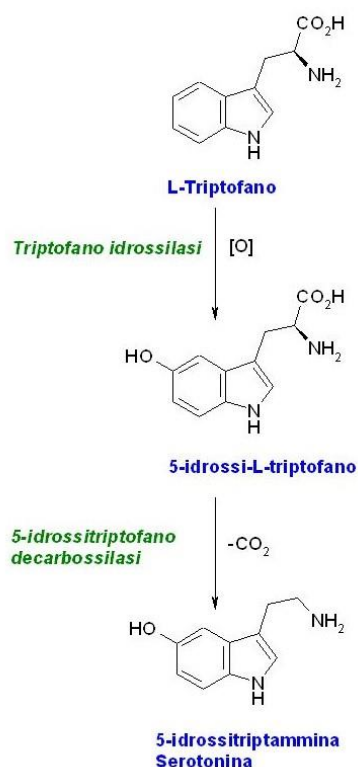


Figura 1.1.5 biosintesi della serotonina In primo luogo, il triptofano viene convertito in 5-idrossitriptofano attraverso l'enzima triptofano idrossilasi, successivamente il 5-idrossitriptofano attraverso l'enzima 5-htp decarbossilasi viene convertito in serotonina (figura 1.1.5) (Bear, Connors & Paradiso, 2016).

Al contrario, un caso clinico riguardante un paziente affetto da tubercolosi, inizialmente senza alcuna sintomatologia psichiatrica, e curato con isoniazide (un farmaco

² Farmaco antipertensivo che ha la capacità di esaurire nei terminali nervosi simpatici le riserve di neurotrasmettitori

antibiotico antitubercolare), ha mostrato segni e sintomi come umore euforico, labilità affettiva, fuga delle idee, deliri grandiosi, disinibizione, aggressività verbale, insonnia. Il paziente, dunque, con l'assunzione di isoniazide ha mostrato sintomi maniacali e/o psicotici. Sono stati condotti studi per spiegare questa sintomatologia maniacale improvvisa, ed è emerso che l'isoniazide ha un effetto inibitorio sulle MAO che, causa un aumento della concentrazione di monoamine all'interno della fessura sinaptica (Samouco & Alves, 2022).

Sulla base di questi casi clinici, è stato ipotizzato che il tono dell'umore sia associato ai livelli dei neurotrasmettitori monoaminici, ideando così la teoria monoaminergica della depressione. Secondo questa teoria nella depressione la concentrazione nello spazio sinaptico dei neurotrasmettitori monoaminergici (serotonina, noradrenalina, dopamina – il precursore di quest'ultimi è la diidrossifenilalanina (DOPA), convertito dalla tirosina idrossilasi a partire della tirosina) è alterata in modo stabile a causa di tre meccanismi principali: a) l'alterazione del trasporto dei neurotrasmettitori (sono intrappolati nello spazio intersinaptico), b) l'eccessiva ricaptazione e c) la deplezione. È inoltre degno di nota come l'alterazione nella concentrazione di ciascun neurotrasmettitore corrisponda a specifici sintomi depressivi: infatti, la riduzione di tirosina idrossilasi, e quindi di DOPA, può essere associata a una riduzione di noradrenalina e di dopamina la riduzione di serotonina è legata a sintomi come tristezza, ansia, senso di colpa e ruminazione. Rispettivamente, la riduzione di noradrenalina è legata a sintomi come anedonia, apatia, carenza d'attenzione, insensibilità al rinforzo; la riduzione di dopamina, è legata a sintomi come deficit attentivo e di concentrazione, indecisione, abulia (**figura 1.1.6**) (Nutt, 2008).

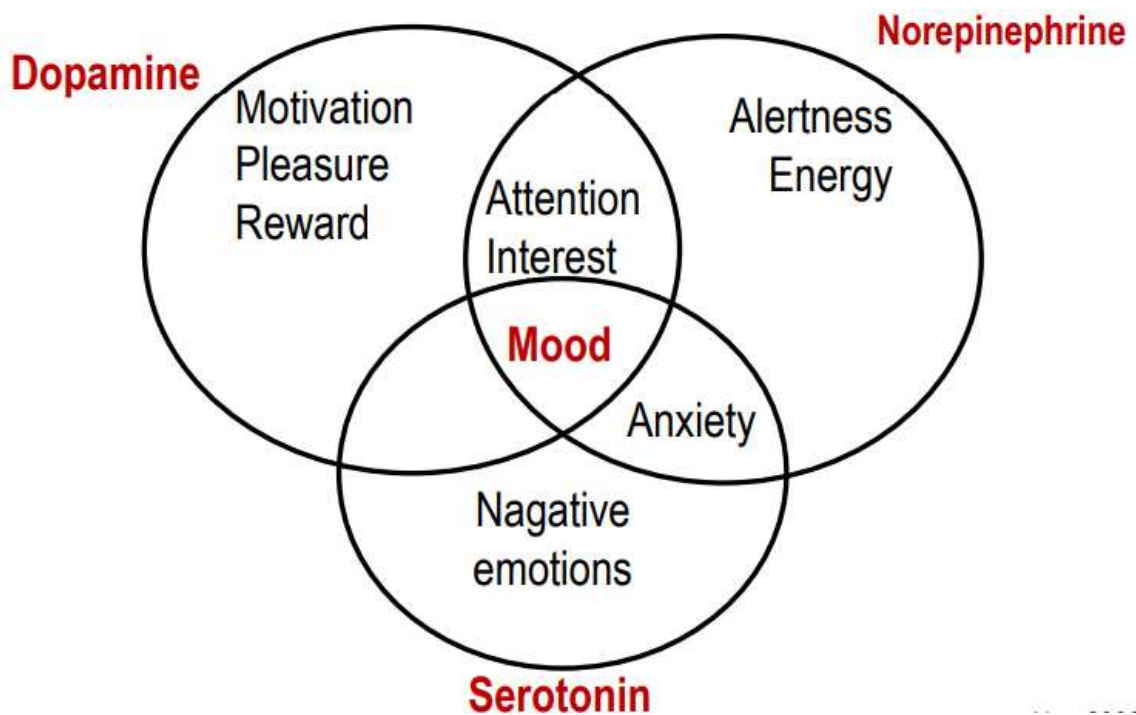


Figura 1.1.6 Regolazione dell'umore e del comportamento attraverso i neurotrasmettitori monoaminici

La sintomatologia depressiva può essere causata sia da un'eccessiva affettività negativa (tristezza pervasiva, "la mia vita non è degna di essere vissuta") sia dalla perdita di affettività positiva (incapacità di godere delle ricompense). Queste due dimensioni hanno alcune sovrapposizioni nella sintomatologia depressiva e se, seguendo questo modello, è possibile catalogare i sintomi del paziente e determinare se quest'ultimo stia provando troppa affettività negativa o troppa poca affettività positiva, allora è anche possibile scegliere la terapia farmacologica più congrua alla situazione clinica presente (Nutt et al., 2007).

Infatti, i farmaci inibitori della monoamino ossidasi (IMAO) interferiscono con il processo di degradazione delle catecolamine presenti nello spazio sinaptico, inibendo l'enzima responsabile della loro ossidazione e causando un accumulo di questi neurotrasmettitori nello spazio sinaptico. Al contrario, i farmaci triciclici inibiscono il processo di ricaptazione delle catecolamine da parte dei neuroni, impedendo il loro riassorbimento nell'assone presinaptico. La fluoxetina, un SSRI, invece, agisce modulando i terminali serotonergici e infine, ci sono gli inibitori selettivi della ricaptazione della noradrenalina e della serotonina, come la venlafaxina (**figura 1.1.7**) (Bear, Connors & Paradiso, 2016).

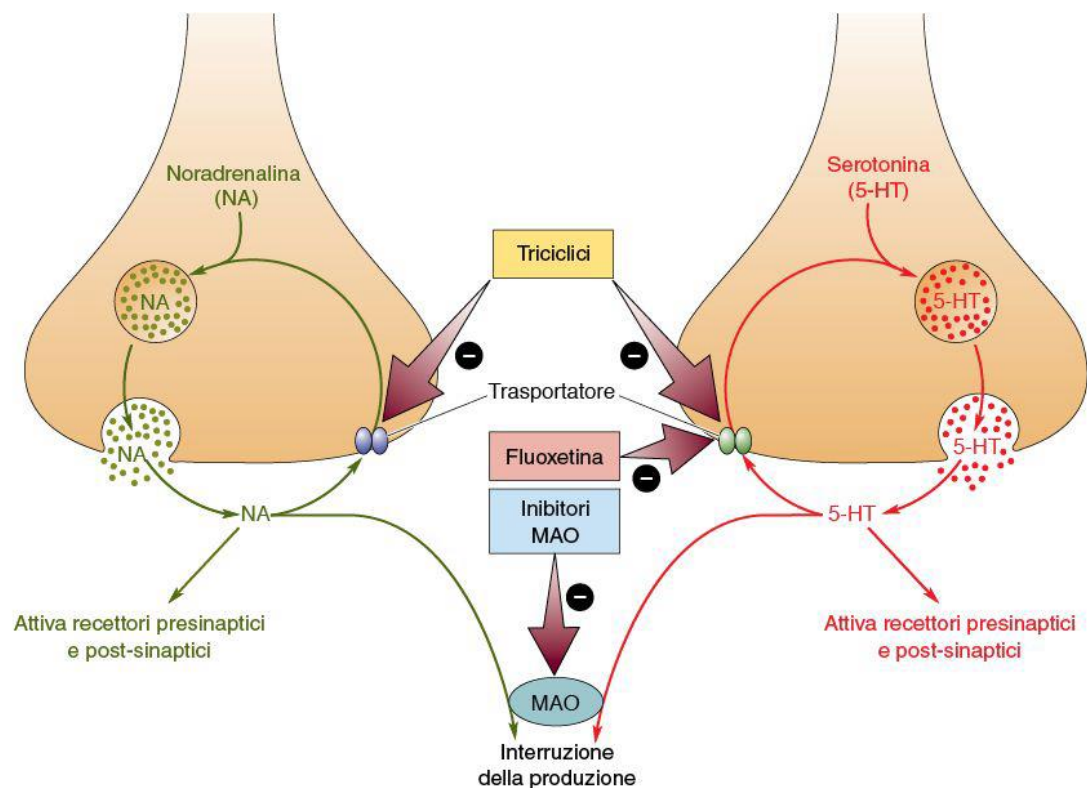


figura 1.1.7 i farmaci antidepressivi e i percorsi biochimici della noradrenalina e della serotonina

Tuttavia, una relazione diretta tra umore e neuromodulatori è troppo semplicistica, soprattutto se consideriamo che l'azione degli antidepressivi svolge un effetto immediato sulla trasmissione e modulazione sinaptica, quando in realtà l'azione dei farmaci necessiterebbe settimane per svilupparsi.

1.2 Basi neurobiologiche della depressione

Per spiegare l'eziologia depressiva, la teoria monoaminergica si deve far riferimento anche ad altri aspetti alla fisiopatologia del disturbo.

Ricerche condotte mediante l'utilizzo della risonanza magnetica funzionale (fMRI) hanno evidenziato una serie di modificazioni cerebrali nel Disturbo Depressivo Maggiore (**figura 1.2.1**).

Tra le alterazioni strutturali rilevate, si osserva una significativa riduzione del volume del lobo frontale associato a livello funzionale ad una ipoattivazione dello stesso. È importante sottolineare che il lobo frontale rappresenta una delle regioni più frequentemente interessate da anomalie anatomiche nella depressione (Zhang et al., 2018). Inoltre, a livello funzionale nella depressione si nota un'iperattivazione dell'ipotalamo e della corteccia cingolata anteriore ventale (ACC), che sembrano essere associate all'instaurarsi di elevati livelli di stress (Alexander et al., 2020). L'ACC svolge un ruolo particolare nella psicopatologia in quanto risulta, insieme all'amigdala, iperattivata in risposta agli stimoli negativi, soprattutto quelli che concernano la perdita (es. lutto) (Zhang et al., 2022). Invece, la sua parte ventrale (vACC), la quale è coinvolta nella motivazione per le ricompense, risulta ipoattivata, riflettendo così l'apatia depressiva, (*ibidem*; Mayberg et al., 2005).

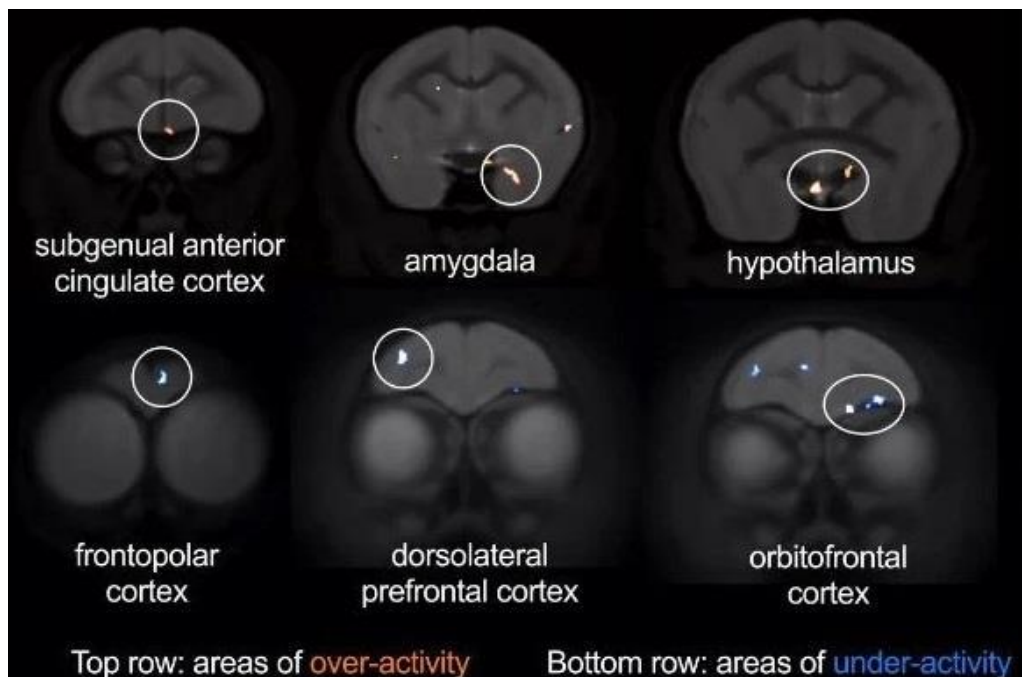


Figura 1.2.1 Attività cerebrale nelle aree coinvolte nel disturbo di depressione maggiore. (Alexander et al., 2020)

Studi hanno mostrato che, mentre gli individui sani hanno bisogno di uno sforzo cognitivo maggiore per distogliere l'attenzione dagli stimoli positivi (maggiore interesse e motivazione verso stimoli appaganti), al contrario gli individui depressi richiedono uno sforzo cognitivo maggiore per distogliere l'attenzione dagli stimoli negativi (mostrando maggiore interesse e motivazione verso stimoli a contenuto spiacevole; Disner et al., 2011). Per quanto riguarda la corteccia cingolata anteriore dorsale (dACC)

invece, risulta ipoattiva nei pazienti depressi (Zhang et al., 2022), che porterebbe a un minor effetto inibitorio sul talamo e sul sistema limbico, consentendo così al feedback limbico associato agli stimoli negativi di procedere fino alle regioni corticali di ordine superiore. Di conseguenza, la connettività compromessa tra il talamo e dACC può aumentare la percezione ed elaborazione degli stimoli a contenuto emotivo spiacevole negli individui con depressione (Disner et al., 2011).

Relativamente alla corteccia orbitofrontale (OFC), nei depressi si osserva un'ipoattivazione associata a riduzione volumetrica (Schmaal et al., 2017). La OFC normalmente partecipa alla soppressione dell'attività neuronale e alla gestione delle emozioni e delle decisioni. La riduzione dell'attività e dello spessore dell'OFC sembra essere collegata a una diminuita capacità di inibizione degli stimoli a contenuto emotivo spiacevole nei pazienti affetti da depressione. Inoltre, il ridotto volume della sostanza grigia nel giro frontale medio sinistro sembra essere implicato in parte della sintomatologia depressiva, come i pregiudizi negativi, l'apatia e l'abulia (Zhang et al., 2018). La corteccia prefrontale dorsolaterale (dlPFC), essenziale per le funzioni emotive, attentive ed esecutive, è stata oggetto di studio mediante fMRI nei pazienti depressi. Tali studi hanno rivelato un'asimmetria caratterizzata da un'ipoattivazione della dlPFC sinistra e un'iperattivazione della dlPFC destra nei pazienti depressi (Grimm et al., 2008). Questo fenomeno è stato correlato alla presenza di giudizi emotivi estremamente negativi e a una maggiore focalizzazione sui propri giudizi (*ibidem*). Nei pazienti depressi, inoltre, l'attività della corteccia prefrontale dorsolaterale (dlPFC) è stata associata a un controllo cognitivo attenuato, che a sua volta si associa ad una dACC ipoattiva e dunque incapace di regolare in modo adattivo le regioni sottocorticali, che determina una maggiore elaborazione degli stimoli a contenuto negativo nell'ambiente (Fales et al., 2008; Disner et al., 2011).

Un altro sistema coinvolto è il sistema limbico (il quale coinvolge l'amigdala, l'ippocampo, l'ipotalamo, la corteccia cingolata anteriore e il nucleo accumbens), responsabile dell'elaborazione dell'affettività e delle emozioni (Redlich et al., 2018). Nei pazienti depressi è stata evidenziata una disfunzione dell'ippocampo, il quale risulta ipoattivato nell'elaborazione delle risposte affettive legate alla ricompensa rispetto ai controlli sani. Inoltre, l'amigdala è coinvolta nell'apprendimento e nel recupero di ricordi emotivi, il che suggerisce che un'eccessiva stimolazione dell'amigdala nelle aree

corticali deputate all'elaborazione dei ricordi può contribuire alla ruminazione nei pazienti depressi (Keedwell et al., 2005). Le deviazioni strutturali riscontrate nelle reti fronto-limbiche (cioè PFC, OFC, ACC, ipotalamo, amigdala, ippocampo) e le alterazioni nella loro connettività sottocorticale, sono associate alla sintomatologia principale della depressione e potrebbero incrementare il rischio di attuare comportamenti anticonservativi, aumentando il rischio di suicidio nei pazienti con questo disturbo (Peng et al., 2014).

Riassumendo, le riduzioni strutturali e l'ipoattivazione funzionale del lobo frontale nel Disturbo Depressivo Maggiore, insieme all'ipoattivazione della vACC e dell'OFC, si associano alle difficoltà nel processo decisionale e nella regolazione emotiva, ma anche ad abulia e apatia (Zhang et al., 2008; Mayberg et al., 2005; Schmaal et al., 2017).

L'asimmetria strutturale della dlPFC e l'iperattivazione dell'ipotalamo, ACC e amigdala sono correlati all'incremento della risposta di stress e alla maggiore elaborazione degli stimoli negativi (Grimm et al., 2008; Fales et al., 2008; Disner et al., 2011; Alexander et al., 2020). Tuttavia, l'amigdala ventrale risulta iperattivata ed è associata alla ruminazione, mentre l'ipoattività dell'ippocampo è associata alla ridotta risposta affettiva alle ricompense (Keedwell et al., 2005). Queste alterazioni funzionali e strutturali influenzano la connettività cerebrale e contribuiscono al rischio suicidario connesso al disturbo depressivo (Peng et al., 2014). Dunque, così come le variazioni neurobiologiche rivelano un'associazione specifica con la sintomatologia del disturbo depressivo, anche l'ipotesi monoaminergica dei disturbi dell'umore associa specifici sintomi depressivi all'alterazione della concentrazione di dopamina, serotonina e noradrenalina, suggerendo che la depressione sia la conseguenza di un deficit all'interno dei sistemi modulatori diffusi nel sistema nervoso centrale, i quali impiegano neurotrasmettitori sopracitati (Bear, Connors & Paradiso, 2016).

Sistema serotoninergico

I neuroni maggiormente coinvolti nel rilascio di serotonina sono raggruppati nei nove nuclei del rafe. I nuclei più caudali sono localizzati nel bulbo, innervano il midollo spinale e modulano i segnali nocicettivi. I nuclei più rostrali sono posti nel ponte e nel

mesencefalo e innervano ma maggior parte del cervello in modo diffuso (**figura 1.2.2**) (Bear, Connors & Paradiso, 2016).

Sono stati individuati molti recettori per la serotonina, la maggior parte dei quali sono recettori metabotropici³ e sono implicati in vari comportamenti e processi mentali come le emozioni, i ritmi circadiani e l'eccitazione mentale (Purves et al., 2004). Quando in questi recettori si registrano alterazioni funzionali, si possono riscontrare diverse condizioni psichiatriche, tra cui depressione, disturbi d'ansia e schizofrenia (*ibidem*). In particolare, è stata riscontrata una riduzione del metabolita della serotonina nel fluido cerebrospinale e una riduzione del suo trasportatore a livello della DLPFC e del talamo, questa carenza è associata al comportamento suicidario presente spesso anche nella sintomatologia depressiva (Stein et al., 1993). Inoltre, l'attivazione dei recettori per la serotonina gioca un ruolo nella regolazione della sazietà, rendendo i farmaci serotoninergici utili nel trattamento dei disturbi alimentari ma anche nella sintomatologia depressiva che riguarda le alterazioni nel senso di fame e sazietà (Purves et al., 2004).

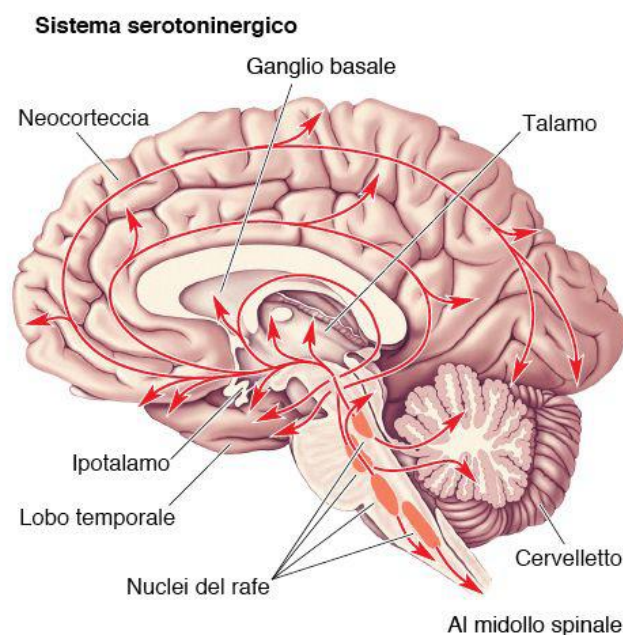


Figura 1.2.2 il sistema serotoninergico; I sistemi modulatori diffusi nei disturbi dell'umore (Bear, Connors & Paradiso, 2016).

³ cioè, quei recettori che, una volta legati al neurotrasmettitore, attivano la proteina G, la quale funge da intermediario tra il recettore e il secondo messaggero, avviando una serie di reazioni a cascata intracellulari, le quali svolgono un ruolo fondamentale nella trasduzione del segnale cellulare.),

Sistema dopaminergico

Si ritiene che, principalmente attraverso gli input mesencefalici, la dopamina sia coinvolta in molteplici processi neurologici, tra cui la cognizione, la motivazione, la ricompensa, le emozioni, il meccanismo di rinforzo nel sistema nervoso centrale e il movimento (Li et al., 2022; Purves et al., 2004). Dal mesencefalo origina anche un altro sistema dopaminergico di modulazione noto come “area tegmentale ventrale”, che invia proiezioni al telencefalo, alla corteccia frontale e al sistema limbico, creando così una rete di proiezioni dopaminergiche che danno origine al sistema dopaminergico mesocorticolimbico (**figura 1.2.3**), alla base della gratificazione (Bear, Connors & Paradiso, 2016).

La dopamina, sintetizzata dalla dopa decarbossilasi dalla DOPA e immagazzinata nelle vescicole sinaptiche tramite un trasportatore monoaminico vescicolare, regola i segnali nervosi (Purves et al., 2004). Enzimi come la MAO e la catecol O-metiltransferasi (COMT) metabolizzano la dopamina; invece, gli inibitori di questi enzimi, come la fenelzina, sono usati per trattare la depressione. Quando la dopamina si lega ai recettori sulla membrana cellulare, può attivare le proteine G, avviando una serie di reazioni intracellulari a cascata che influenzano il funzionamento neuronale, contribuendo allo sviluppo di alcuni aspetti sintomatologici della depressione, come la catatonìa (Nestler et al., 2002).

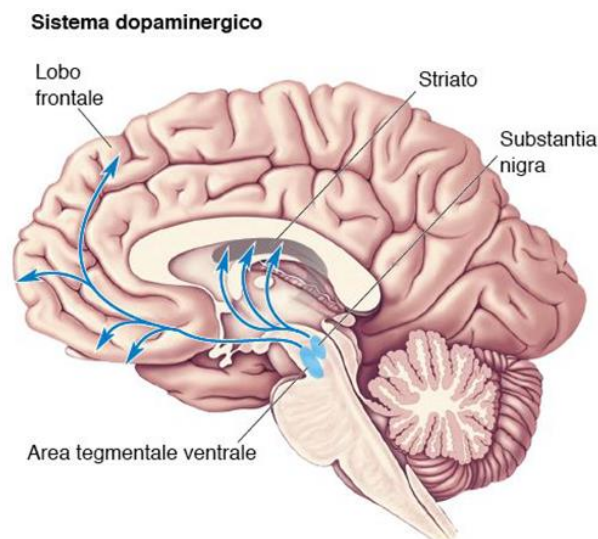


Figura 1.2.3 il sistema dopaminergico; I sistemi modulatori diffusi implicati nei disturbi dell'umore (Bear, Connors & Paradiso, 2016).

Sistema noradrenergico

La disfunzione del sistema noradrenergico è un aspetto rilevante nell'eziologia del disturbo depressivo (Thase et al., 2014). La noradrenalina viene trasmessa dagli assoni del locus coeruleus (LC) a diverse aree cerebrali: corteccia cerebrale, talamo, ipotalamo, bulbo olfattivo, cervelletto, mesencefalo e midollo spinale (figura 1.2.4) (Bear, Connors & Paradiso, 2016). La noradrenalina è coinvolta nella regolazione dei cicli sonno-veglia, dell'attenzione, della memoria, del dolore e del tono dell'umore (Maletic et al., 2017).

È stato dimostrato che nei pazienti depressi, la concentrazione di noradrenalina è alterata nel LC rispetto ai controlli poiché nonostante nei pazienti depressi ci siano livelli elevati di tirosina idrossilasi (enzima precursore dei neurotrasmettitori, in grado di convertire la tirosina in DOPA, da cui deriva la dopamina, la quale può essere ulteriormente convertita in noradrenalina) vi è una densità ridotta del trasportatore della noradrenalina e quindi una minor concentrazione nello spazio sinaptico di questo neurotrasmettitore a cui seguono sintomi caratteristici della depressione come anedonia, apatia, carenza d'attenzione, insensibilità al rinforzo (Rajkowska, 2000).

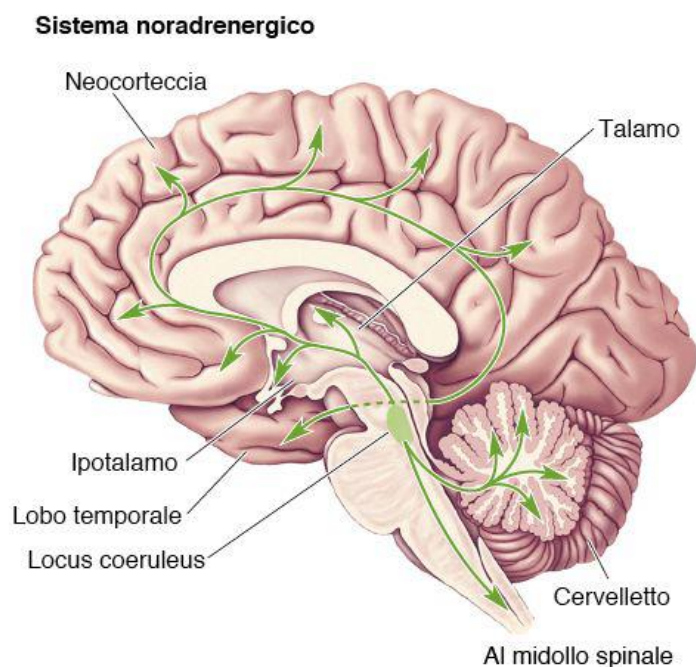


Figura 1.2.4 Il sistema modulatore diffuso noradrenergico che ha origine nel locus coeruleus. (Bear, Connors & Paradiso, 2016)

Il LC attraverso il rilascio della noradrenalina favorisce una maggiore reattività dei neuroni nella corteccia cerebrale agli stimoli sensoriali rilevanti, siano essi sensoriali, viscerali o motori (Bear, Connors & Paradiso, 2016).

La noradrenalina, così come l'epinefrina, agisce sui recettori α - e β -adrenergici, i quali sono accoppiati a proteine G. Agonisti e antagonisti dei recettori adrenergici, come il β -bloccante propranololo, sono utilizzati clinicamente per una varietà di condizioni che vanno dalle aritmie cardiache all'emicrania (Purves et al., 2004). L'inibizione della funzione noradrenergica mediante il propranololo compromette selettivamente le prestazioni mnestiche per le immagini emotive. Infatti, in uno studio è stato dimostrato che le immagini emotive evocavano una risposta noradrenergica con iperattivazione dell'amigdala e che la memoria emotiva umana è associata a una modulazione β -adrenergica dell'amigdala (van Stegeren et al., 2005; Strange & Dolan, 2004). Anche gli ormoni corticosteroidi hanno un effetto analogo a quello della noradrenalina sul consolidamento della traccia mnestica, infatti anche gli antagonisti dei recettori dei corticosteroidi o la modificazione del recettore dei glucocorticoidi compromettono il consolidamento della memoria e bloccano il meccanismo di potenziamento della memoria indotto dallo stress sia negli umani che nei roditori (van Stegeren et al., 2010).

Dunque, anche i corticosteroidi e i glucocorticoidi svolgono un ruolo importante nella cognizione umana. Infatti, a proposito di ciò, le nuove teorie sull'eziologia e sintomatologia depressiva tengono in considerazione il ruolo dell'asse HPA.

Asse ipotalamo ipofisi surrene (HPA)

L'asse HPA è un'importante via di segnalazione neuroendocrina che regola la risposta a molti stimoli, compreso lo stress.

Lo stress attiva inizialmente la corteccia, l'amigdala e l'ippocampo, i quali, successivamente, attivano il LC che, come abbiamo visto precedentemente, contiene i recettori per le catecolamine. Il LC successivamente sollecita l'ipotalamo. Quest'ultimo è importante perché regola le attività fisiologiche (come il controllo del flusso sanguigno, dei livelli di glucosio nel sangue, il ritmo sonno-veglia ecc), le attività comportamentali (come la regolazione dell'attività riproduttiva), l'attività viscerale e il

coordinamento delle risposte alle condizioni minacciose (governando il rilascio di ormoni dello stress, modulando l'equilibrio del sistema nervoso autonomo) (Purves et al., 2004). In particolare, i neuroni nel nucleo paraventricolare ipotalamico rilasciano il fattore di rilascio della corticotropina (CRH), il quale agisce sull'ipofisi anteriore che secerne a sua volta l'ormone adrenocorticotropo (ACTH) che agisce sulla corteccia surrenale. Quest'ultima quando attiva secerne sia catecolamine (adrenalina) che gli ormoni glucocorticoidi, tra i quali il più importante e conosciuto è il cortisolo. L'adrenalina viene rilasciata nel breve termine nel caso di una risposta attacco – fuga. Gli ormoni glucocorticoidi regolano invece l'attivazione in caso di risposta di stress sostenuta (**figura 1.2.5**) (Hamilton-West, 2011, Spencer & Deak; 2017).

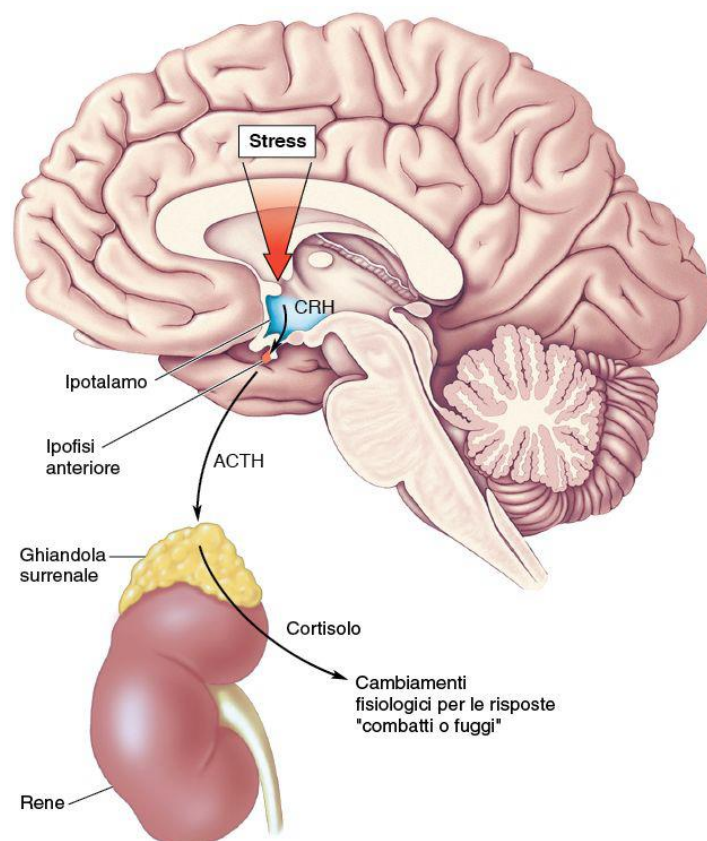


figura 1.2.9 l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (Bear, Connors & Paradiso, 2016).

In generale, il cortisolo garantisce uno stato di attivazione che permette di fronteggiare le situazioni stressanti perché è in grado di sostenere e prolungare l'azione delle catecolamine. Infatti, le catecolamine innescano la risposta di attacco-fuga però per un periodo limitato sufficiente a fronteggiare l'evento stressante. Nel medio periodo, il cortisolo ha azione antinfiammatoria e rilascia glucosio nel corpo, ma a lungo termine,

come suggerisce anche il modello di Selye (Selye's general adaptation syndrom), produce vari effetti negativi come: eccessivo utilizzo di risorse che porta a propensione a sviluppare il diabete (a causa di eccessivo rilascio di glucosio nel sangue), perdita di massa muscolare, immunosoppressione, calo di energia, atrofia ippocampale e deficit nelle funzioni cognitive (Selye 1950; Hannibal & Bishop, 2014; Pruessner et al., 2017).

È importante sottolineare come non solo gli eventi fortemente stressanti possono portare all'attivazione dell'HPA e quindi alla produzione di cortisolo; uno studio ha mostrato come la tendenza a catastrofizzare o a ruminare, derivanti da valutazioni cognitive negative di eventi stressanti, possono aumentare la produzione di cortisolo (Hannibal & Bishop, 2014). L'aumentata secrezione di cortisolo e l'insufficiente inibizione del feedback ormonale producono un'iperattivazione dell'asse HPA, il quale è stato associato alla depressione (Gomez et al., 2006; Keller et al., 2017). Inoltre, nella depressione si rileva un'ipersecrezione cronica di CRH, un'aumentata risposta del cortisolo all'ACTH e un meccanismo di feedback carente come suggerisce il test del desametasone⁴. Infine, l'incremento dei valori del cortisolo nel corso dell'intera giornata, come suggerito da alterazioni del picco di cortisolo al momento del risveglio (in inglese Cortisol Awakening Response, CAR), e una disregolazione dell'asse HPA sono correlati positivamente con il rischio di sviluppare un episodio depressivo, con la gravità della sintomatologia depressiva e con l'ideazione suicidaria nella depressione (Ahmed et al., 2016; Nandam et al., 2020; Palomba et al., 2023).

Nella depressione sono state osservate anche alterazioni per altri livelli plasmatici come l'ormone della crescita (Dahl et al., 2000), l'insulina (Watson et al., 2018), la prolattina (Nicholas et al., 1998) e il testosterone negli uomini (Fischer et al., 2019).

⁴ Il test del desametasone viene eseguito quando vengono riscontrati valori di cortisolo ematico eccessivamente alti rispetto ai valori di riferimento. Il desametasone inibisce la liberazione di ACTH dal lobo anteriore dell'ipofisi e la produzione e secrezione del cortisone endogeno mediante un meccanismo di feedback. Se in una persona sana vengono iniettati 1-2 mg di desametasone questo determina il blocco della produzione di cortisolo. Nel paziente depresso non si nota il blocco della produzione del cortisolo perché si è disregolato il circuito inibitorio a feedback negativo; quindi, la produzione di cortisolo continua ad aumentare.

Neurotrofine, neurogenesi e neuroplasticità

Come descritto, eventi stressanti inducono le ghiandole surrenali a rilasciare glucocorticoidi, i quali a livello cerebrale attivano i recettori ippocampali. L'esposizione cronica ai glucocorticoidi è dannosa per il cervello, in particolare per l'ippocampo, il quale ha dimostrato di essere sensibile a tali effetti neurotossici (Li et al., 2019). Su quest'assunto si basa l'ipotesi di neuroplasticità, la quale suggerisce che lo stress cronico possa provocare l'atrofia dei neuroni, evidenziata da un accorciamento dei dendriti e una diminuzione della densità delle spine nell'ippocampo (Watanabe et al., 1992). Un recente studio condotto dall'Università di Bonn ha confermato questa ipotesi, osservando che i ratti sottoposti a stress prolungato perdono fino al 15% delle sinapsi nella corteccia cerebrale associata al controllo motorio e all'apprendimento di nuovi movimenti (Gellner et al., 2022). Questa perdita sinaptica rende difficile per i roditori apprendere nuovi comportamenti.

Inoltre, lo stress cronico – come quello associato a varie forme di psicopatologia, tra cui la depressione – può causare la sotto regolazione del fattore neurotrofico derivato dal cervello maturo (in inglese mature brain-derived neurotrophic factor, mBDNF; è una proteina che agisce su neuroni del sistema nervoso centrale e periferico, aiutandone la sopravvivenza e favorendo la crescita e la differenziazione di nuovi neuroni e sinapsi) nel giro dentato dell'ippocampo, inibendo la proliferazione delle sue cellule (Tanapat et al., 1998; Snyder et al., 2011; Li et al., 2019). Questo contribuisce così a una spirale negativa in cui lo stress diminuisce la neurogenesi dell'ippocampo tramite il cortisolo, che a sua volta compromette il feedback negativo dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA), causando un aumento continuo del cortisolo (Snyder et al., 2011; Boku et al., 2018).

L'equilibrio dinamico tra mBDNF e il suo precursore, proBDNF, svolge un ruolo fondamentale nella regolazione della struttura e della funzione ippocampale. Mentre mBDNF promuove la sopravvivenza neuronale e la regolazione dell'apprendimento e della memoria tramite il recettore TrkB, il proBDNF causa la morte neuronale e una regolazione negativa dell'apprendimento e della memoria. Attraverso studi post mortem, emerge che l'equilibrio tra mBDNF e proBDNF risulta essere alterato nei pazienti depressi e risulta essere un fattore rilevante per la neurogenesi. A tal proposito, lo

squilibrio tra mBDNF e proBDNF potrebbe influenzare negativamente la formazione di nuovi neuroni, considerando l'importanza delle neurotrofine nella regolazione della neurogenesi nelle aree specifiche del cervello umano adulto, come nel giro dentato ippocampale (Pitsillou et al., 2019).

Neuroinfiammazione

L'ipotesi dell'immunoinfiammazione ha attirato notevole interesse, suggerendo che l'interazione tra vie infiammatorie, circuiti neurali e neurotrasmettitori sia coinvolta nella genesi e nei processi fisiopatologici della depressione, suggerendo una complessa interazione tra il sistema immunitario e il sistema nervoso. Infatti, i sistemi neuroendocrino e immunitario condividono mediatori e recettori comuni, mettendo in luce come il cervello abbia un ruolo immunoregolare e il sistema immunitario una funzione “sensoriale” (Reiche et al., 2004).

Il sistema immunitario a livello del sistema nervoso centrale (SNC) è composto dalle meningi - le quali contengono diverse cellule immunitarie come macrofagi, cellule dendritiche, linfociti, mastociti - che circondano il cervello e il midollo spinale, svolgendo un ruolo cruciale nell'immunità del SNC (**figura 1.2.10**) (Rua & McGavern, 2018).

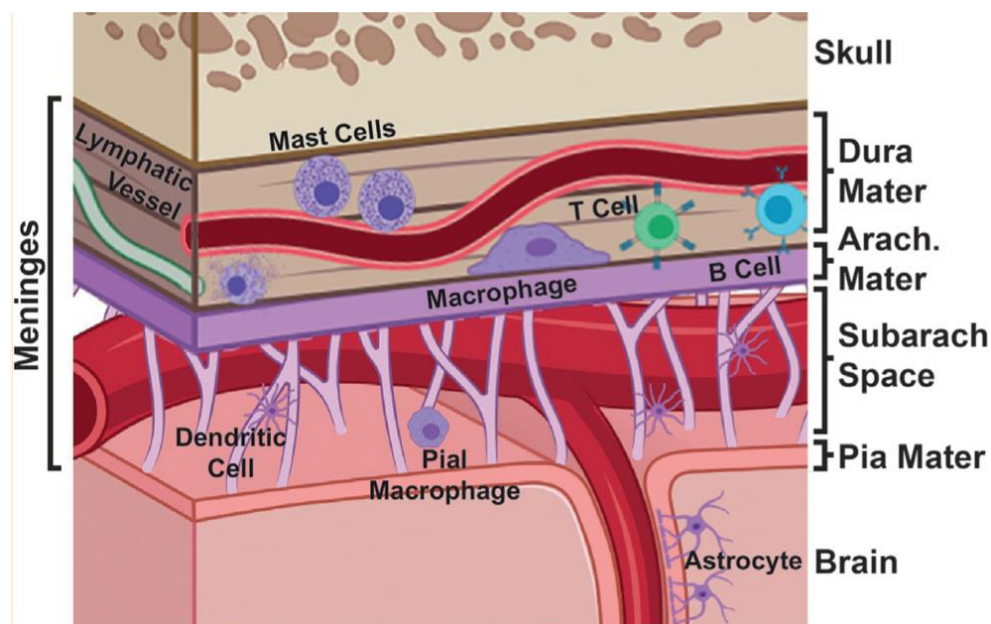


Figura 1.2.10 componenti immunitarie delle meningi (Sarno et al., 2022)

Il sistema immunitario è composto da diverse strutture (organi, come il midollo osseo, timo, milza e placche di Peyre), vari componenti piccoli proteici (citochine) che fungono da mediatori essenziali nel sistema, organizzando la comunicazione tra diverse cellule che compongono la risposta immunitaria (ad esempio macrofagi, cellule B e cellule T) con l'obiettivo di contrastare l'azione di agente esterni potenzialmente pericolosi per l'organismo. In particolare, le funzioni delle citochine sono vaste e includono la regolazione dell'infiammazione, la modulazione della risposta immunitaria innata e adattativa, la differenziazione cellulare e la coordinazione delle interazioni tra le cellule del sistema immunitario (Abbas et al., 2019). La produzione di citochine è stata divisa in due ampie categorie a seconda del profilo funzionale delle cellule T-helper che producono:

- le cellule helper di tipo 1 (Th1), le quali mediamente inducono la risposta immunitaria cellulare attraverso le attività di linfociti citotossici, cellule natural killer (NK) e macrofagi e includono la produzione delle citochine interferone gamma, TNF-alfa e interleuchina 2;
- le cellule helper di tipo 2 (Th2), le quali potenziano le reazioni immunitarie mediate dagli anticorpi e includono la produzione di citochine, tra cui interleuchina (IL) 4, interleuchina 5, interleuchina 6 e interleuchina 10

L' IL-6 può penetrare nel cervello attraverso la barriera ematoencefalica e agire direttamente su diverse cellule, come astrociti e neuroni, contribuendo a una risposta neuroimmune. Questo processo sembra trasmettere segnali di pericolo al sistema nervoso centrale, influenzando il comportamento depressivo associato a stress, trauma o infezione (Hodes et al., 2014). Inoltre, è stato riscontrato che un meccanismo fisiopatologico importante nell'insorgenza del disturbo depressivo maggiore (in inglese *Major Depressive Disorder*, MDD) collega l'ipotesi monoaminergica alla risposta immunitaria, infatti, la MDD si associa a livelli elevati di IL-6 nel liquido cerebrospinale e livelli ridotti del metabolita della serotonina, indicano una ridotta attività serotoninergica cerebrale (Miller et al., 2009).

La presenza di IL-6 nelle meningi potrebbe influenzare la regolazione del sistema immunitario del SNC, contribuendo così allo sviluppo di depressione (**figura 1.2.11**) (Sarno et al., 2022).

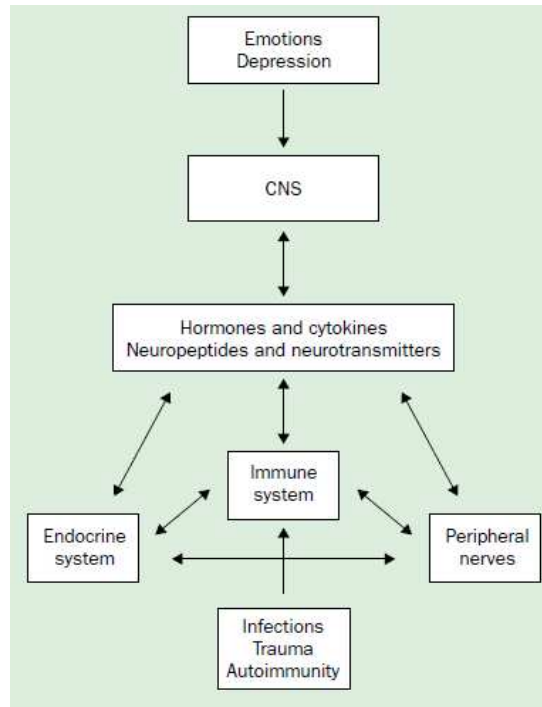
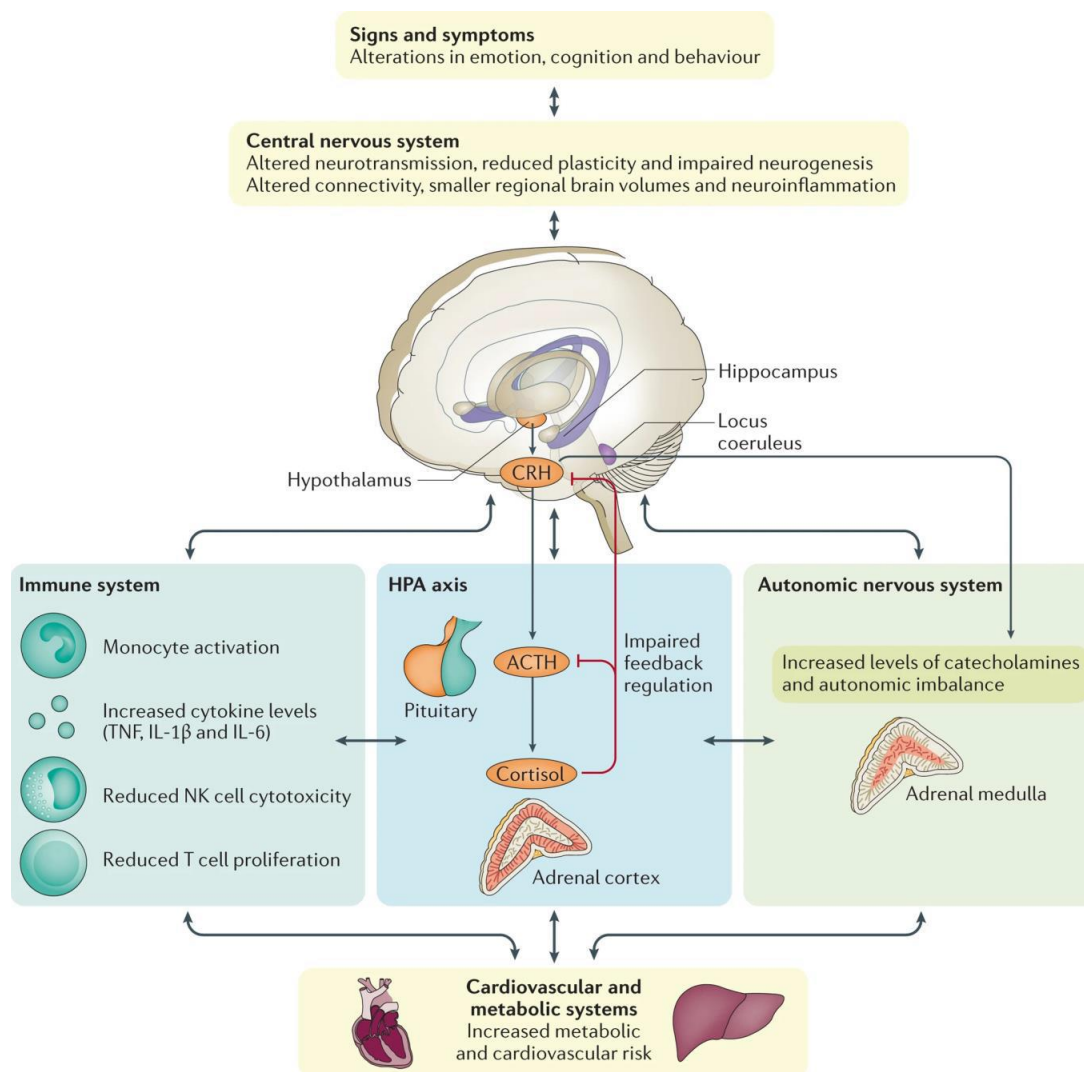


Figura 1.2.11 Rete di comunicazione bidirezionale tra sistema nervoso centrale, sistema nervoso periferico, sistema endocrino e immunitario (Reiche et al., 2004)

Gli studi scientifici in merito sostengono ampiamente l'associazione tra l'infiammazione e la depressione, evidenziando una serie di indicatori di risposta infiammatoria nei pazienti affetti da disturbo depressivo maggiore. Ciò include un aumento dell'espressione di citochine proinfiammatorie, dei loro recettori e altri segnali di risposta infiammatori nel sangue e nel liquido cerebrospinale. Studi sull'espressione genica suggeriscono un'elevata rappresentazione di interferone di tipo I, interleuchina-6 (IL-6) e interleuchina-8 (IL-8) – i cui livelli elevati sono stati rilevati in cervelli post mortem di persone depresse, insieme all' IL-1 β , fattore di necrosi tumorale (TNF), recettore Toll-like 3 e 4 (Maes, 1999; Miller et al., 2009).

Inoltre, polimorfismi genetici nei geni delle citochine infiammatorie sono stati associati alla depressione, mentre il blocco delle citochine infiammatorie è stato associato al trattamento della depressione; infatti, una riduzione di citochine infiammatorie può ridurre i sintomi depressivi nei pazienti con malattie croniche gravi – come pazienti con patologie cardiovascolari - e disturbi depressivi (**figura 1.2.12**) (Miller & Raison, 2016). Dunque, l'infiammazione può a sua volta suscitare profondi cambiamenti nel comportamento, che possono contribuire alla presenza di sintomi depressivi come

umore triste, anedonia, affaticamento, ritardo psicomotorio e ritiro socio-comportamentale (Slavich & Irwin; 2014).



Nature Reviews | Disease Primers

Figura 1.2.12 Caratteristiche fisiopatologiche della MDD, i principali sistemi di risposta allo stress: l'asse HPA, il sistema nervoso autonomo e il sistema immunitario. Nel sistema nervoso centrale sono evidenti una neurotrasmissione alterata e una ridotta plasticità, i quali causano alcuni cambiamenti funzionali e riduzioni del volume di alcune regioni cerebrali (es. ippocampo). Inoltre, troviamo l'iperattività dell'asse HPA, il quale è alla base della fisiopatologia della MDD. Tale iperattivazione prevede il rilascio da parte dell'ipotalamo di CRH, il quale va a stimolare l'ipofisi che rilascia ACTH, la quale sollecita la secrezione di cortisolo dalle ghiandole surrenali della corteccia surrenale. Il cortisolo successivamente agisce da feedback negativo sull'ipotalamo. All'interno del sistema immunitario troviamo l'aumento dei livelli di citochine e l'attivazione cronica delle cellule immunitarie innate. Questi sistemi si influenzano a vicenda tramite legami bidirezionali e agiscono sul sistema cardiovascolare e metabolico, aumentando il rischio di patologie cardiovascolari. (Otte et al., 2016)

1.3 Indici e alterazioni psicofisiologiche

In aggiunta alle disfunzioni psicobiologiche e immunitarie nella depressione, sono state rilevate anche alti livelli di proteina C-reattiva (C-reactive protein; CRP), una glicoproteina che viene prodotta nel fegato quando ci sono processi infiammatori in corso che è anche un indicatore clinicamente rilevante di aumento del rischio cardiovascolare. Studi hanno dimostrato che la CRP è legata in modo bidirezionale con la psicopatologia depressiva (Raison et al., 2006; Pariante & Lightman, 2008; Lamers et al., 2013). A chiarire meglio questo legame, e vi sono alterazioni psicofisiologiche associate alla depressione e in questo paragrafo verranno illustrati i principali indici psicofisiologici alterati nel disturbo dell'umore posto in esame.

Attività cardiovascolare

Studi dimostrano come nella depressione siano presenti livelli più elevati dell'attività basale cardiovascolare, soprattutto della frequenza cardiaca, la quale si mantiene elevata anche durante il sonno, e della pressione arteriosa⁵, in particolare quella sistolica (Lahmeyer, Bellur, 1987; Kelly, 1980; Yang et al., 2011). Recentemente, la ricerca scientifica ha spostato il focus dalla relazione tra depressione e sistema nervoso centrale sulla relazione tra depressione e sistema nervoso autonomo. In particolare, molti studi si sono focalizzati su una misura psicofisiologica rappresentativa: la variabilità della frequenza cardiaca (in inglese *Heart Rate Variability*, HRV). La HRV rappresenta il cambiamento nell'intervallo di tempo tra battiti cardiaci successivi e riflette la modulazione autonoma (simpatica e parasimpatica attraverso il nervo vago) sul cuore (Laborde et al., 2017). Ricerche hanno evidenziato che l'HRV mediata dal vago (vmHRV) – quindi prevalentemente regolata dal sistema nervoso parasimpatico - è legata a diversi aspetti della salute mentale e del benessere. Ad esempio, un'alta vmHRV è stata associata a sentimenti positivi (Geisler et al., 2010), a una minore probabilità di provare reazioni emotive negative durante situazioni stressanti (Fabes & Eisenberg, 1997), a una regolazione emotiva adeguata nei pazienti dopo interventi di chirurgia cardiaca (Patron et al., 2014) e a una performance cognitiva migliore (Hansen et al., 2003; Luft et al., 2009; Scrimin et al., 2017). Al contrario, una riduzione della vmHRV è

⁵ forza esercitata dal sangue contro le pareti delle arterie mentre il cuore pompa il sangue attraverso il sistema circolatorio. Si differenzia in sistolica e diastolica.

stata collegata a condizioni psicologiche negative come ansia (Chalmers et al., 2014), depressione clinica e solitudine (Kemp et al., 2010), sintomi depressivi dopo interventi cardiocirurgici (Patron et al., 2012) e ostilità di tratto (Sloan et al., 1994). Una ridotta HRV è stata associata anche a condizioni mediche come la cardiopatia ischemica, l'infarto del miocardio o a peggiori outcome in fase di riabilitazione post cardiocirurgia in quanto accompagnate da un aumento dell'influenza simpatica sulle resistenze periferiche totali (Patron et al., 2012). Ciò suggerisce che HRV ridotta può essere indicativa di una minore flessibilità fisiologica e di un maggior rischio per la psicopatologia. A questo proposito è stato suggerito che il tono vagale sia un fattore protettivo associato a minor uso di strategie disfunzionali, come l'evitamento, presenti nella sintomatologia depressiva (Thayer & Lane, 2000). Al contrario, un aumento dell'attività parasimpatica sul cuore sarebbe indicativo di un controllo corticale inibitorio ed efficace (Thayer & Lane, 2000). Questo assunto è ben esplicitato nel modello proposto da Lacey il quale afferma che l'interazione individuo ambiente è caratterizzata da due tipi di risposte dell'attività cardiaca: decelerazione e accelerazione, i quali caratterizzano le interazioni “*stimulus intake*” e “*stimulus rejection*”. Lo “*stimulus intake*” consiste nel porre attenzione verso gli stimoli esterni, ed è caratterizzato da decelerazione cardiaca in quanto funzionale per facilitare l'elaborazione sensoriale dello stimolo; lo “*stimulus rejection*” consiste nell'elaborazione cognitiva e dell'allocazione delle risorse attentive verso l'interno (Lacey & Lacey, 1970). La ricerca sulla decelerazione cardiaca è stata impiegata per esplorare i meccanismi di attenzione ed emotività coinvolti nella regolazione emotiva sia della depressione clinica (De Zorzi, Ranfaing, Honorè & Sequeira, 2021) che di quella subclinica (Messerotti Benvenuti, Buodo, Dal Bò & Palomba, 2020; Moretta et al., 2021), dimostrando una maggior “*stimulus intake*” verso stimoli negativi direttamente proporzionale alla gravità della sintomatologia depressiva (Messerotti Benvenuti et al., 2020).

I risultati di uno studio recente suggeriscono che gli studenti universitari con depressione subclinica mostrano un controllo centrale funzionale aumentato (localizzato nelle aree centrali, frontopolari e occipitali del cervello) che agisce attraverso l'attività simpaticovagale cardiovascolare (misurata attraverso l'HRV) rispetto agli studenti sani (Catrambone et al., 2021). A supporto di ciò, sono stati riscontrati livelli di HRV ridotti in soggetti a rischio per depressione, con storia di depressione, con familiarità per

depressione e con elevati livelli di ruminazione (Ottaviani et al., 2016; Carnevali et al., 2018; Dell'Acqua et al., 2020, 2021; Moretta & Messerotti Benvenuti, 2022).

Ulteriori ricerche hanno indagato l'associazione tra sintomatologia depressiva e indici di reattività cardiovascolare in condizioni di stress (es. cold pressor test e calcolo mentale), dimostrando che nei soggetti depressi vi è una sensibile vasocostrizione che suggerisce l'esistenza di una correlazione inversa tra regolazione del flusso ematico periferico e gravità della depressione (Bruno et al., 1983). Dunque, una riduzione della reattività cardiovascolare può essere associata ai deficit motivazionali sottostanti all'apatia e all'inerzia comportamentale, sintomi patognomici della depressione, che potrebbero influenzare maggiormente la reattività di tipo beta-adrenergico rendendo i soggetti depressi maggiormente a rischio di sviluppare malattie cardiovascolari (Palomba et al., 2023),

Infine, l'aumento complessivo dell'attività cardiovascolare osservato nella sintomatologia depressiva può essere interpretato alla luce dei neuromediatori coinvolti nell'ipotesi biochimica della depressione: una secrezione anomala di acetilcolina e noradrenalina. Questi rifletterebbero uno squilibrio autonomo nella depressione, con una predominanza del sistema nervoso simpatico sul parasimpatico. Tale squilibrio è uno dei fattori riscontrati all'interno dei meccanismi sottostanti alla relazione bidirezionale tra depressione e malattie cardiovascolari, in cui la depressione si configura come un fattore di rischio indipendente per l'insorgenza e il mantenimento per le malattie cardiovascolari come la cardiopatia ischemica e la mortalità cardiaca (Wulsin & Singal, 2003; Stapelberg et al., 2012).

Attività elettrodermica

L'attività elettrodermica riflette in particolare l'attivazione della branca simpatica del sistema nervoso autonomo, e diverse ricerche scientifiche hanno indagato quest'indice psicofisiologico correlato alla depressione.

L'attività elettrodermica (EDA) comprende tutti i tipi di modificazione elettrica della pelle che si verificano in funzione dell'attività delle ghiandole sudoripare (Pennisi &

Sarlo, 1998). A seconda di come misureremo l'EDA, avremo vari indici, tra cui i più usati in ricerca sono:

- La conduttanza cutanea (in inglese skin conductance, SC), la quale riflette in modo lineare il ritmo di secrezione e il numero di ghiandole sudoripare attive in un momento specifico;
- Il livello di conduttanza cutanea (in inglese skin conductance level, SCL) che è l'espressione dell'attività elettrotermica tonica in condizioni basali;
- La risposta di conduttanza cutanea (in inglese skin conductance response, SCR) che rappresenta l'attività fasica e transiente a seguito dell'attivazione simpatica dopo uno stimolo esterno.

Ricerche scientifiche che hanno indagato l'attività elettrodermica correlata alla depressione hanno evidenziato che i soggetti depressi hanno un SCL mediamente più bassa rispetto ai soggetti sani, sia in condizioni di riposo (Mestanikova et al., 2016) che in compiti attivanti (Gruzelier & Venables, 1973). Inoltre, nei depressi sia la SCR che il SCL trovano difficoltà nel tornare a un livello di baseline dopo un evento attivante, durante il tempo di recupero in un esperimento (Palomba & Stegagno, 2004). In particolare, la SCR è caratterizzata da una minor ampiezza nei soggetti con depressione rispetto ai soggetti sani, anche in condizioni di prova con esposizione a stimoli stressanti (Sarchiapone et al., 2018; Kim et al., 2019).

Gruzelier e Venables nel 1973 ipotizzarono che nelle persone con depressione ci fosse una possibile asimmetria di lateralizzazione nell'attività elettrodermica (Gruzelier & Venables, 1973). Ricerche recenti hanno confermato quest'ipotesi affermando che nei pazienti psichiatrici con depressione, ma anche con schizofrenia, ci sia un'asimmetria dell'EDA laterizzata nella mano non dominante e che ciò sia spiegato da un'asimmetria limbica ed emisferica con maggior attivazione a destra rispetto che a sinistra (Palomba & Stegagno, 2004; Bob et al., 2007).

Riflesso di allarme

Il riflesso di allarme è anche chiamato di sobbalzo (*startle reflex*) ed è una risposta incondizionata a stimoli improvvisi, di elevata intensità e di breve durata, ed è

caratterizzato da una rapida onda flessoria discendente che coinvolge vari distretti muscolari. Dal punto di vista filogenetico, la sua funzione è quella di proteggere la preda dai potenziali danni (Yeomans & Frankland, 1996). Varie ricerche hanno illustrato che l'ampiezza dello *startle reflex* dipende dallo stato emozionale in cui si trova in quel momento l'organismo. In base allo stato emozionale piacevole o spiacevole, avremo rispettivamente un potenziamento o un'inibizione dello *startle reflex* (Lang, 1995; Bradley et al., 1999). La modulazione affettiva del riflesso è legata a un effetto di priming motivazionale: se l'individuo si trova con un sistema motivazionale avverso attivato, saranno facilitate tutte le risposte a stimoli spiacevoli (Lang et al., 1997).

Tuttavia, ciò si trova in contraddizione con le ultime ricerche. Infatti, le persone con depressione – anche subclinica - non solo hanno uno *startle reflex* meno inibito (ma addirittura potenziato) durante le condizioni piacevoli rispetto ai partecipanti sani, ma sono anche caratterizzate da un ridotto potenziamento del riflesso di allarme in contesti spiacevoli (**figura 1.2.13**) (Mneimne et al., 2008). Inoltre, una maggior ampiezza dello *startle reflex* risulta inversamente correlata alla gravità dei sintomi depressivi, come anedonia e tono dell'umore deflesso, e al numero di episodi depressivi (Kaviani et al., 2004; Forbes et al., 2005).

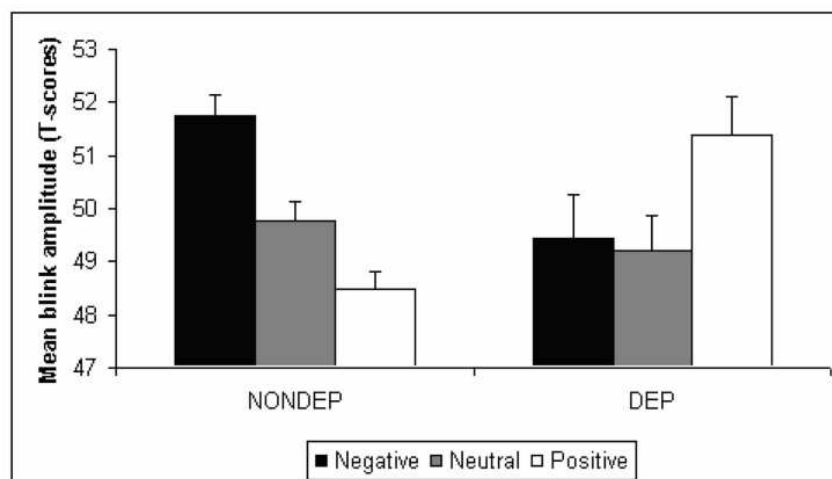


Figura 1.2.13 ampiezza dello *startle reflex* misurato in ampiezza dei blink in individui con depressione e in individui sani di controllo comparati durante la visione di stimoli spiacevoli, neutri, piacevoli (Mneimne, McDermut, Powers; 2008).

Ricerche recenti mostrano che avere una ridotta SCR durante stimoli negativi di minaccia, predice livelli più alti di anedonia e apprensione nel tempo (Sarchiapone et

al., 2018), suggerendo che la depressione non solo sia associata a una minor sensibilità agli stimoli appetitivi e all'anticipazione di rinforzi negativi, ma anche a una minor reattività agli stimoli negativi. Un ridotto *startle reflex* agli stimoli positivi dopo la contrazione muscolare è stato associato ad un aumento del rischio di sviluppare disturbo d'ansia generalizzato e depressione subclinica nel tempo (Waters et al., 2014), il che indica una maggiore probabilità di manifestare sintomi depressivi e ansiosi in modo trasversale. Questi risultati indicano che le risposte fisiologiche, come la SCR e lo *startle reflex* alla minaccia possono fornire importanti indizi sullo sviluppo della depressione e potrebbero essere utilizzate come indicatori di rischio per lo sviluppo di sintomi depressivi nell'adolescenza (Yarrington et al., 2022).

Attività centrale

L'attività centrale può essere misurata tramite molte tecniche (PET, MEG, fMRI ecc), tra cui anche l'elettroencefalogramma (EEG), il quale consiste in variazioni o fluttuazioni di potenziali elettrici nel tempo registrati dallo scalpo (Pennisi & Sarlo; 1998). Si tratta di un indice psicofisiologico molto studiato, soprattutto come indicatore degli stati sonno-veglia. Infatti, le prime anomalie EEG riscontrate nel depresso sono state: la ridotta latenza e durata del primo REM, l'aumento della densità e della percentuale di quest'ultimo, la riduzione degli stadi 3 e 4, l'aumento dei fusi del sonno, le alterazioni del ciclo sonno-veglia e deficit come insonnia – iposonnia – ipersonnia (Palomba & Stegagno; 2004).

Successivamente, la ricerca si è orientata verso lo studio dell'entropia, con particolare attenzione alle onde elettroencefalografiche: unità costitutive dei rispettivi ritmi (bande) caratterizzati da una propria morfologia, frequenza e ampiezza (Pennisi & Sarlo; 1998).

Studi emodinamici ed EEG hanno assodato che nel paziente depresso c'è una riduzione di alpha diffusa e una prevalenza di attivazione frontale destra con una ridotta attivazione frontale sinistra, suggerendo un'asimmetria d'attivazione emisferica. Questa comporta una maggiore elaborazione di emozioni negative e disposizioni motivazionali di evitamento, e, al contrario, una ridotta elaborazione emozioni piacevoli e piacevolezza riferita (**figura 1.2.14**) (Henriques & Davidson, 1991). Infatti,

quest'asimmetria elettroencefalica è stata osservata in individui con sintomi depressivi (Mennella et al., 2015), con maggior rischio di depressione (Lopez-Duran et al., 2012) o affetti da depressione maggiore (Allen et al., 2004).

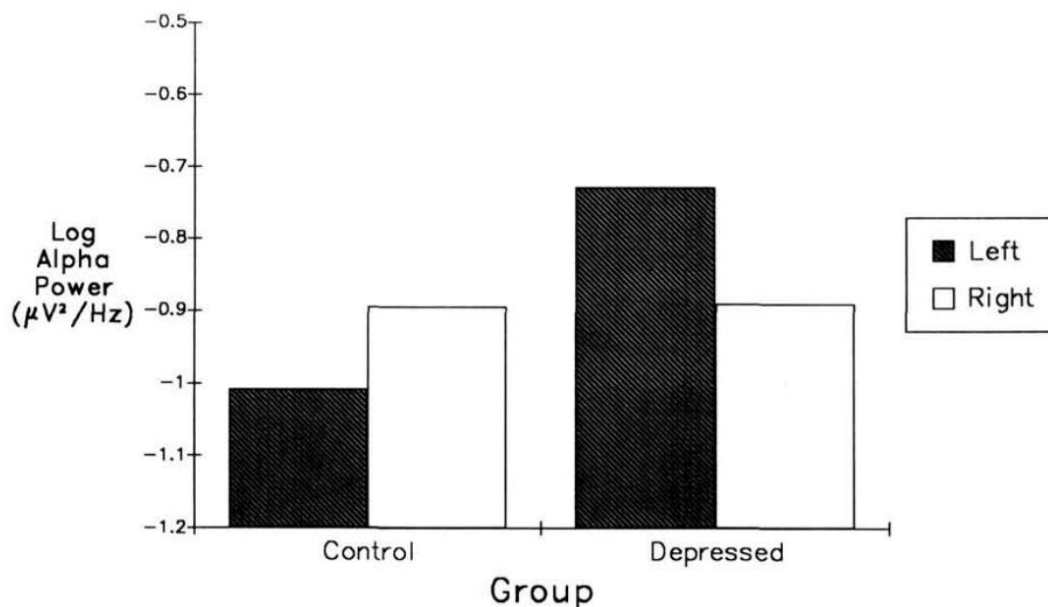


figura 1.2.14 La media della potenza alfa logaritmica ridotta indica un aumento dell'attivazione corticale. Viene sottolineata l'asimmetria frontale tra il gruppo di controllo e il gruppo depresso (Henriques & Davidson, 1991).

Come indicatore dell'attività centrale non vi è solo l'EEG ma anche l'indagine eseguita tramite i potenziali evento – relati (*Event Related Potentials*, ERP). Gli ERPs sono modificazioni elettrocorticali in presenza di un evento interno o esterno all'individuo; quindi, si collocano come una risposta elettrica del cervello in stretta relazione temporale con uno stimolo o un evento (Pennisi & Sarlo; 1998).

Sono pochi gli studi svolti con ERPs, contrariamente a quanto rilevato precedentemente col paradigma dell'alfa asimmetrica, che rilevano una maggiore elaborazione degli stimoli negativi in soggetti con depressione. In particolare, è stata studiata l'ampiezza della Late Positive Potential (LPP)⁶ ed è emerso che nelle persone con depressione (subclinica) e/o con familiarità alla depressione, si denota una ridotta ampiezza in risposta sia a stimoli negativi e soprattutto agli stimoli positivi rispetto al gruppo di controllo. Inoltre, nel gruppo di controllo è più lunga anche la latenza di risposta rispetto al gruppo sperimentale (**figura 1.2.15**) (Moretta & Messerotti Benvenuti; 2023). In linea

⁶ Si estende a partire dalla componente P300 ed è una componente lenta e persistente in risposta al riconoscimento dello stimolo in funzione della sua rilevanza (Palomba, Angrilli, Mini; 1997).

con questi risultati, è stata anche misurata una ridotta ampiezza della LPP in risposta a stimoli minacciosi in individui con depressione o ad alto rischio di svilupparla. La gravità dell'ideazione suicidaria risulta anch'essa correlata a una ridotta LPP sia in risposta a stimoli gratificanti che minacciosi (Weinberg et al., 2016).

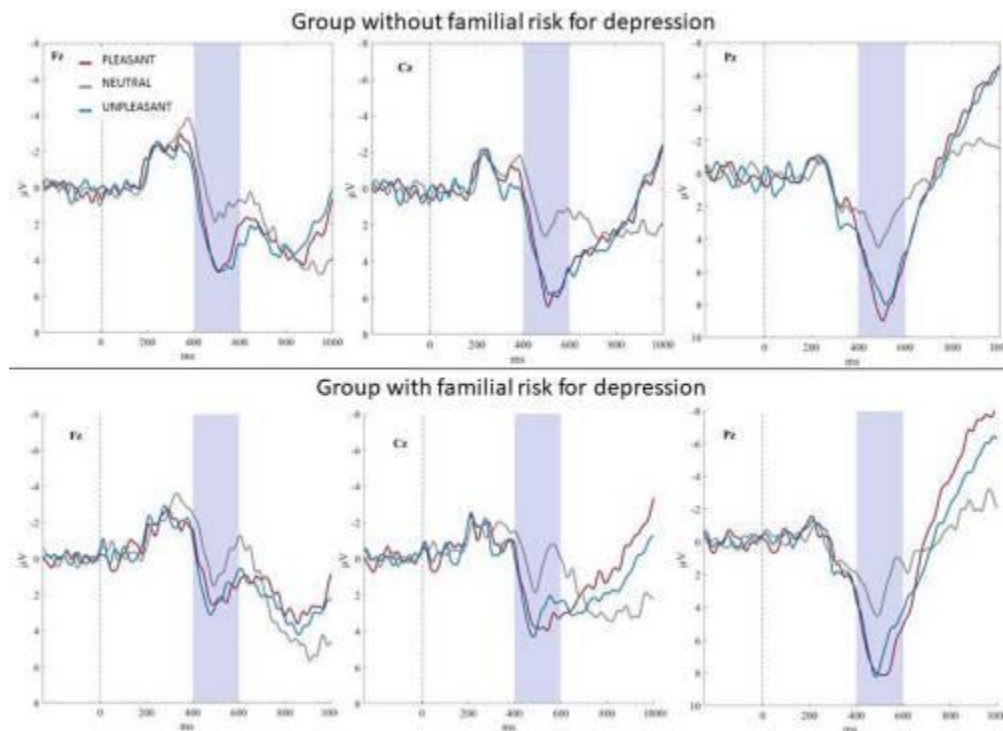


Figura 1.2.15 ampiezza media della LPP misurata con applicazione degli elettrodi in Fz, Cz e Pz comparando immagini piacevoli, neutre e spiacevoli nel gruppo con e senza rischio familiare di depressione. La cornice colorata rappresenta la finestra temporale di 400–600 ms (Moretta & Messerotti Benvenuti; 2023).

Questi risultati suggeriscono che nelle persone con depressione subclinica e/o con familiarità per depressione vi è una ridotta capacità di elaborazione emozionale, sia per stimoli con valenza piacevole o spiacevole. Una ridotta LPP risulta essere proporzionale alla gravità della sintomatologia depressiva (Diner et al., 1985) e dunque, può essere utile nell'evidenziare le caratteristiche della psicopatologia, anche subclinica, e può fungere da indicatore per identificare precocemente la presenza di ideazione suicidaria. Questi risultati sono coerenti con la teoria dell'insensibilità al contesto emozionale e con l'ipotesi RDOC secondo cui nella depressione ci sarebbe un ridotto funzionamento di entrambi i sistemi di valenza (Bylsma et al., 2008, 2021).

Tra gli ERPs alterati nella depressione, anche l'ampiezza della Contingent Negative Variation (CNV⁷) risulta ridotta fino al 50% nei soggetti depressi (Timsit-Berthier et al., 1973). La ridotta ampiezza della CNV è stata associata a un'elevata ideazione suicidaria e tentativi di suicidio in pazienti con disturbo depressivo maggiore (Song et al., 2023). Nella registrazione della CNV, si rileva nelle persone con depressione una Post Imperative Negative Variation (PINV) più marcata, ad evidenziare le componenti di ambiguità e incontrollabilità nell'elaborazione dell'informazione nel soggetto depresso (Giedke et al., 1980)

Inoltre, la sopracitata insensibilità alla ricompensa è stata misurata tramite due componenti ERP, una legata alla perdita e all'errore (Error Related Negativity, ERN) e l'altra riguardante la reattività alla ricompensa (Reward Positivity, RewP). Infatti, solide analisi statistiche supportano l'idea che ci sia una relazione significativa tra ERN e la depressione, così come tra RewP e la depressione (Clayson et al., 2020). In particolare, in vari studi è stato dimostrato un effetto moderato che correla negativamente valori bassi di ERN e gravità della sintomatologia depressiva (*ibidem*). Anche la riduzione dell'ampiezza della RewP è stata riscontrata in individui con depressione e con maggior vulnerabilità ad essa (Michelini et al., 2021). In aggiunta, così come per l'ERN, la RewP correla negativamente con la sintomatologia depressiva, in particolare con l'anedonia, confermando l'ipotesi che questa componente rifletta il funzionamento del sistema motivazionale appetitivo (Palomba et al., 2023).

Coerentemente con quanto rilevato dagli studi ERP sopracitati, è stato evidenziato che nelle persone con depressione e a rischio di depressione ci sia una ridotta attività della banda delta, la quale sostiene la spinta motivazionale in regioni centro-parietali, in risposta sia a stimoli positivi che alla ricezione di una ricompensa rispetto al gruppo di controllo sano (Knyazev, 2012; Dell'Acqua et al., 2022ab; Ethridge et al., 2021).

Questi risultati supportano l'ipotesi dell'iperattività emozionale a stimoli piacevoli che caratterizza gli individui con depressione e con vulnerabilità allo sviluppo della stessa.

⁷ Ampia onda negativa di aspettativa, che si produce nel periodo di attesa tra un primo stimolo di avvertimento (S1) e un secondo stimolo imperativo (S2).

Riassumendo:

In questo capitolo, si descrive la depressione in ambito clinico, iniziando con un'esplorazione dei sintomi caratteristici secondo la classificazione dei disturbi dell'umore secondo il DSM-5. Si esamina l'importanza della depressione subclinica nel contesto di prevenzione e dei fattori di rischio, inclusi aspetti familiari e teorie cognitive. Tra le teorie cognitive più impattanti per questo capitolo, vi è il modello di diatesi-stress, evidenziando l'impatto genetico nella depressione. Successivamente, si discute della teoria monoaminergica della depressione, approfondendo il coinvolgimento dei sistemi modulatori diffusi nella fisiopatologia della depressione, la quale è associata con specifiche alterazioni neurobiologiche, che a loro volta sono correlate a specifici sintomi depressivi. Infatti, nei soggetti depressi riscontriamo un'alterazione strutturale, funzionale delle seguenti aree: un ridotto volume e un'ipoattivazione del lobo frontale, della corteccia orbito frontale, della corteccia prefrontale dorso laterale, dell'ippocampo, corteccia cingolata anteriore ventrale; ma anche un'iper-attivazione di ipotalamo, corteccia cingolata anteriore e amigdala ventrale. Inoltre, dato che ricerche mostrano che gli ormoni corticosteroidi hanno un effetto analogo a quello della noradrenalina sul consolidamento della traccia mnestica, si è discusso dell'importanza dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e della sua implicazione nel disturbo depressivo, compromettendo la neurogenesi, la traccia mnestica e la neuroplasticità. Infine, sono stati analizzati gli indici psicofisiologici che risultano alterati nella depressione, al fine di porre un focus in particolare sull'attività cardiaca e centrale, per sottolineare quanto questa psicopatologia sia impattante per mente e corpo.

II CAPITOLO

ENTEROCEZIONE E AUTOREGOLAZIONE

2.1 Enterocezione ed integrazione neuroviscerale

La presenza di depressione risulta essere impattante sul benessere psicofisico degli individui e a tal proposito, la letteratura scientifica ci suggerisce come i soggetti con depressione esperiscano una ridotta capacità di elaborazione e di regolazione emozionale (Gotlib & Joormann, 2010). Inoltre, si ritiene che la depressione sia caratterizzata da un aumento dell'attività del sistema nervoso simpatico e/o una diminuzione dell'attività del sistema nervoso parasimpatico (Gentili et al., 2017; Koch et al., 2019; Patron et al., 2012; Siever e Davis, 1985; Udupa et al., 2007). Questo potrebbe figurare come una spiegazione se consideriamo la correlazione tra sintomatologia depressiva, soprattutto i sintomi somatici, e la disregolazione dei sistemi fisiologici (come il sistema cardiovascolare, sistema immunitario, sistema gastrointestinale, sistema metabolico ed endocrino) che sottendono la comorbidità con altri disturbi organici, come: cardiopatia ischemica, mortalità cardiaca, sindrome dell'intestino irritabile, dispepsia non ulcerosa, ictus, sindrome metabolica, fibromialgia e sindrome da stanchezza e dolore cronico (Henningsen et al., 2003; Otte et al., 2016). Nel quadro clinico, risulta dunque fondamentale il controllo dello stato fisiologico interno mediato dall'equilibrio del sistema nervoso autonomo (SNA), il quale è responsabile della regolazione di alcune funzioni corporee (Grover et al., 2012).

Il sistema nervoso autonomo si suddivide in tre principali componenti: il simpatico, il parasimpatico e l'enterico. Questi sottosistemi risultano essere fondamentali per la regolazione omeostatica e allostatica dei processi fisiologici viscerali, modulando l'attivazione e l'inibizione dell'organismo in risposta alle esigenze metaboliche e situazionali che l'individuo esperisce (Bear, Connors & Paradiso, 2016). Le vie simpatiche e parasimpatiche del SNA sono composte da un neurone pre-gangliare e uno post-gangliare. Il neurone pre-gangliare utilizza l'acetilcolina, mentre il neurone post-gangliare utilizza l'acetilcolina nel parasimpatico e la noradrenalina nel simpatico (**figura 2.1.1**) (Waxenbaum, Reddy & Varacallo, 2023; Bear, Connors & Paradiso, 2016).

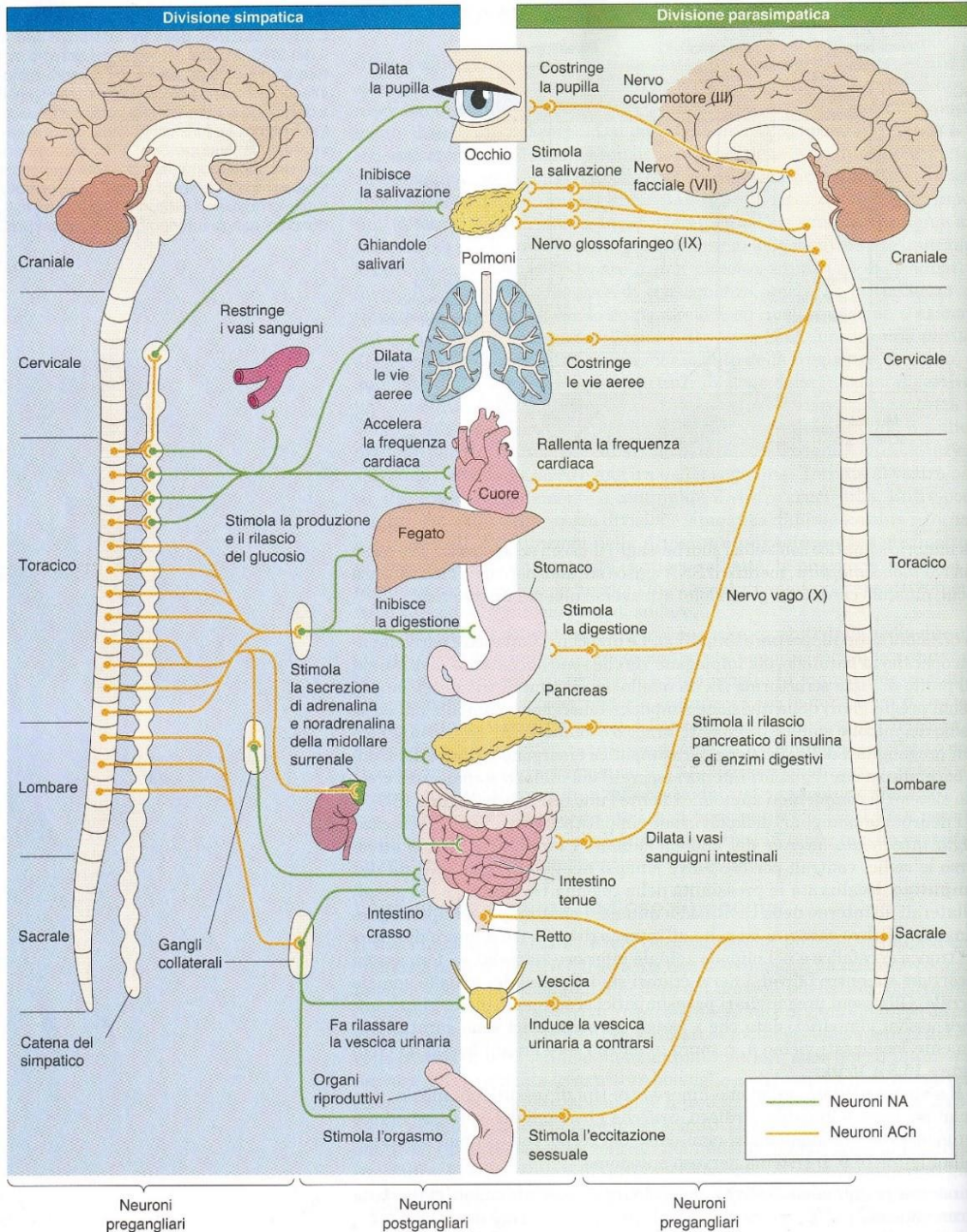


Figura 2.1 Organizzazione chimica e anatomica del sistema nervoso autonomo simpatico e parasimpatico e rispettivi effetti sui principali organi target (Bear, Connors & Paradiso, 2016).

I segnali del SNA sono bidirezionali, trasmessi attraverso fibre afferenti (verso il sistema nervoso centrale, SNC) ed efferenti (dal SNC). Le divisioni simpatica e parasimpatica trasmettono segnali sensoriali e di risposta tra gli organi innervati e il SNC (Waxenbaum, Reddy & Varacallo, 2023). A livello centrale, l'ipotalamo integra le

informazioni afferenti e risponde tramite efferenze neurali ed ormonali, coordinando l'attività dei neuroni pre-gangliari autonomi presenti nel tronco encefalico e nel midollo spinale. Il nucleo del tratto solitario (NTS), situato nel bulbo, regola le efferenze ai nuclei autonomi del tronco encefalico (Bear, Connors & Paradiso, 2016).

Le due vie del sistema nervoso autonomo svolgono ruoli distinti e opposti: la divisione simpatica è più attiva durante situazioni di stress o pericolo, provocando comportamenti di attacco o fuga (in inglese *fight or flight*), mentre la divisione parasimpatica è predominante in condizioni di rilassamento (in inglese *rest and digest*) (Bear, Connors & Paradiso, 2016,). Infatti, il sistema nervoso simpatico mobilita l'organismo per emergenze di breve durata e risponde a situazioni di minaccia, disagio o emotività negativa, mentre il sistema nervoso parasimpatico promuove il benessere a lungo termine, favorendo il mantenimento dell'omeostasi nell'organismo (Bear, Connors & Paradiso, 2016).

La capacità del SNA di bilanciare l'attivazione delle due divisioni e di passare da uno stato all'altro in base alle necessità è definita **flessibilità autonoma**. Perifericamente, un indicatore rappresentativi dell'attività del SNA lo riscontriamo all'interno del sistema cardiovascolare attraverso la variabilità della frequenza cardiaca (in inglese *Heart Rate Variability*, **HRV**) (Friedman, 2007).

Prima di approfondire nel dettaglio la flessibilità autonoma attraverso l'analisi degli indici di HRV, è opportuno illustrare brevemente il sistema cardiovascolare e il suo funzionamento.

Sistema cardiovascolare

Il muscolo del sistema cardiovascolare è il cuore, il quale si contrae ritmicamente al fine di garantire i nutrienti necessari attraverso un flusso consistente di sangue ossigenato inviato ai polmoni (circolazione polmonare) e quindi al resto del corpo (circolazione sistemica; Palomba et al., 2023). L'azione di pompa del cuore è garantita dalle fibre muscolari atriali e ventricolari, le quali formano i relativi compartimenti destro e sinistro. Le cellule muscolari cardiache formano un sincizio: tessuto accoppiato

eletticamente per consentire una rapida diffusione della depolarizzazione cardiaca, in direzione rostrale-caudale (Berntson et al., 2017).

In particolare, il cuore destro riceve sangue sistemico deossigenato, cioè da tutto il nostro corpo, tramite la vena cava inferiore e la vena cava superiore, le quali entrano nell'atrio destro attraverso la valvola tricuspide. Successivamente, a partire dal ventricolo destro, il sangue viene pompato nei polmoni, i polmoni lo ossigenano, liberano anidride carbonica e attraverso la vena polmonare, il sangue entra nell'atrio sinistro. Nel cuore sinistro il sangue raggiunge l'atrio sinistro, attraversando la valvola mitrale, ed entra nel ventricolo sinistro. Durante la sistole si apre la valvola aortica, la quale conduce il sangue all'aorta, che distribuisce il sangue in tutto il corpo attraverso le contrazioni cardiache (**fig. 2.2**) rese possibili grazie all'attività elettromeccanica cardiaca (*ibidem*).

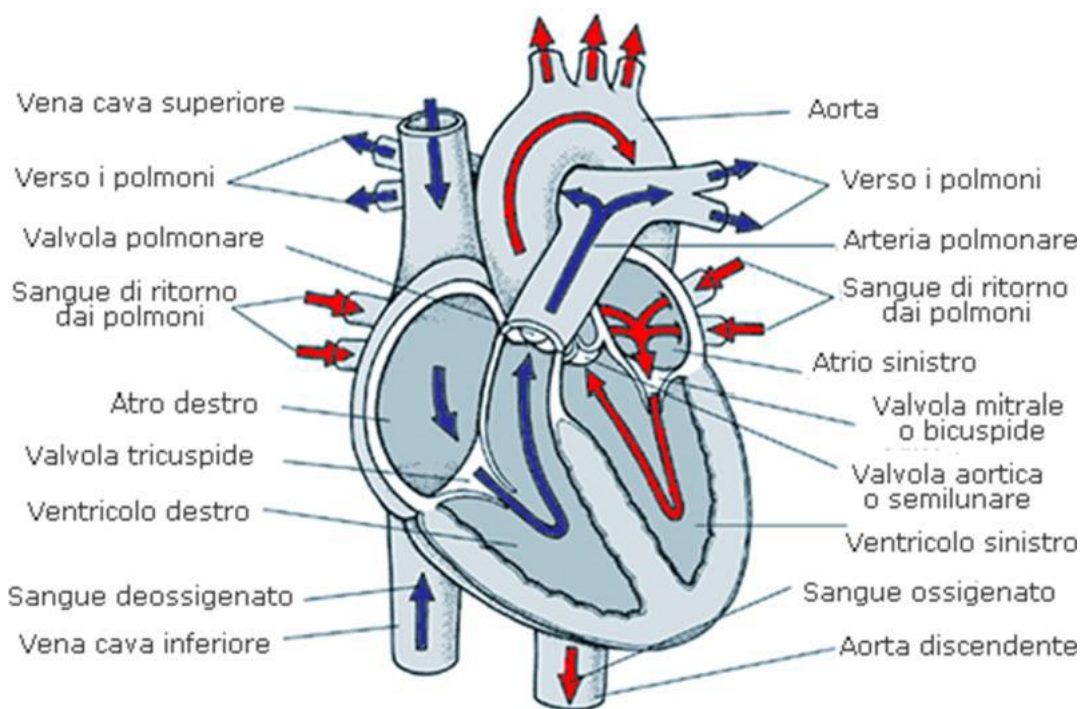


Figura 2.2 anatomia cardiaca: quattro camere del cuore e la direzione in cui il sangue fluisce attraverso il cuore. Il sangue povero di ossigeno, mostrato in blu-viola, fluisce nel cuore e viene pompato verso i polmoni. Poi il sangue ricco di ossigeno, mostrato in rosso, viene pompato nel resto del corpo con l'aiuto delle valvole cardiache.

Le attività elettrica e meccanica accoppiate sono rese possibili grazie alla presenza di contrattili muscolari (ventricoli), i quali sono controllati da centri di controllo dell'attività cardiaca (pacemaker naturali). Quest'ultimi sono modulati dalle afferenze del SNA, in particolare attraverso i nervi vago e glossofaringeo, e dal NTS, i quali sono

in grado di modificare la frequenza ⁸cardiaca. (Mohrman & Heller, 2014; Levy & Martin, 1979). Precisamente, troviamo tre pacemaker naturali all'interno del nostro sistema cardiovascolare (**figura 2.3**):

- **Nodo Senoatriale (SA):** Situato nell'atrio destro, funge da pacemaker naturale dominante a riposo, generando impulsi elettrici che causano la contrazione degli atri attraverso il controllo esercitato dal nervo vago con sinapsi muscariniche situate sugli atri;
- **Nodo Atrioventricolare (AV):** Localizzato tra gli atri e i ventricoli, riceve gli impulsi dal nodo SA e li ritarda leggermente per permettere il completo riempimento dei ventricoli prima della loro contrazione;
- **Fascio di His e Fibre di Purkinje:** Queste fibre conducono rapidamente gli impulsi ai ventricoli, garantendo una contrazione sincronizzata e potente delle camere inferiori del cuore. Ciò è reso possibile grazie ai gangli simpatici cervicali che rilasciano di noradrenalina, la quale agisce sui recettori β -adrenergici del cuore, prevalentemente posti sulle pareti ventricolari.

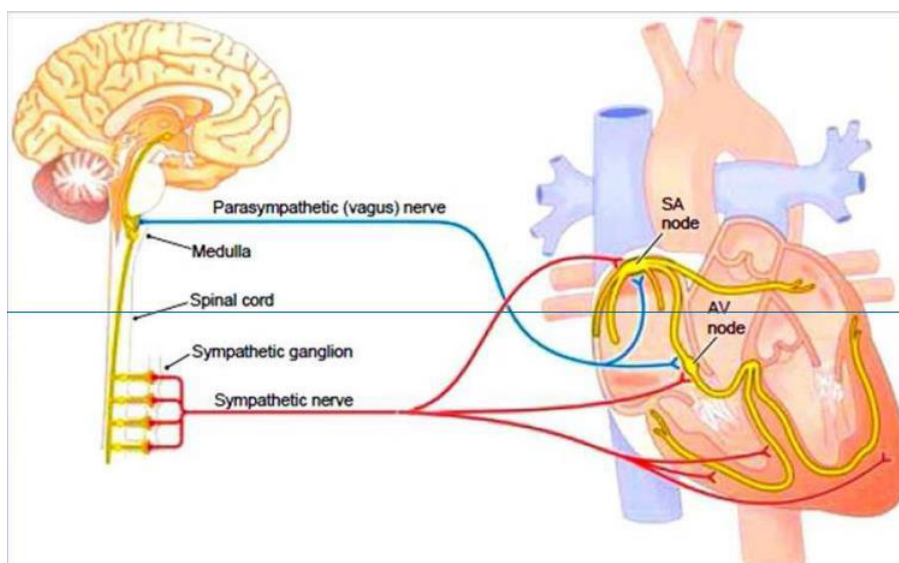


Figura 2.3 Illustrazione dell'innervazione cardiaca da parte del sistema nervoso simpatico e sistema nervoso parasimpatico i nodi seno-atriale (SA) e atrioventricolare (AV) sono innervati sia dal simpatico che dal parasimpatico (mediato dal nervo vago), mentre il fascio di His e le fibre di Purkinje ricevono impulsi solo dal SNS Lubopitko. (n.d.). Function of the heart. Retrieved from https://encyclopedia.lubopitko-bg.com/Function_of_the_Heart.html

⁸ La frequenza cardiaca è definita come il numero di battiti cardiaci al minuto (Gorman & Sloan, 2000).

È importante notare che la frequenza cardiaca è anche influenzata dall'attività respiratoria. Durante l'inspirazione, la frequenza cardiaca aumenta poiché vi è l'effetto inibitorio sul nervo vago, durante l'espirazione, invece, diminuisce come conseguenza del rilascio di acetilcolina da parte del nervo vago sul nodo senoatriale. Questo fenomeno è chiamato aritmia sinusale respiratoria (in inglese *Respiratory Sinus Arrhythmia*, RSA) ed è il principale contributo alla variabilità della frequenza cardiaca.

Dunque, il SNA esercita un ruolo fondamentale nel ciclo cardiaco: attraverso l'azione del sistema nervoso simpatico abbiamo un rilascio di noradrenalina, che è in grado di depolarizzare le cellule e abbassare il potenziale di membrana, aumentando la frequenza cardiaca e la gittata sistolica⁹; il sistema parasimpatico, invece, permette un'iperpolarizzazione della membrana causata dall'azione sui recettori muscarinici, i quali favoriscono l'apertura del canale potassio, permettendo una riduzione della frequenza cardiaca (Berntson et al., 2017).

Tuttavia, la stimolazione del sistema parasimpatico, in assenza di attivazione simpatica può avere un effetto diretto relativamente scarso sulla contrattilità, producendo al contempo un effetto indiretto sul rallentamento della frequenza cardiaca (Levy, 1984; Takahashi, 2003).

A livello del tronco encefalico, il NTS gioca un ruolo chiave nel controllo della funzione parasimpatica, ricevendo input dai barocettori carotidei, situati alla biforcazione della carotide, i quali rilevano variazioni nella pressione arteriosa e inviano segnali al NTS per regolare la frequenza cardiaca (Heart Rate, HR) e la pressione arteriosa tramite il sistema parasimpatico (Scislo & O'Leary, 2005).

Nonostante il SNA abbia una forte influenza sul sistema cardiovascolare, anche il SNC esercita un controllo cerebrale dell'azione cardiaca, coinvolgendo molteplici strutture cerebrali e sistemi di regolazione autonoma. Infatti, il controllo cerebrale rostrale include aree come la corteccia cingolata anteriore (ACC), la corteccia prefrontale ventromediale (vmPFC), la corteccia orbitofrontale (OFC), il lobo temporale, l'amigdala e l'ipotalamo. Lesioni in queste aree possono causare disfunzioni autonome e alterazioni nella modulazione delle emozioni e nell'arousal. In particolare, l'amigdala, tramite il

⁹ Volume di sangue, in millilitri, espulso dai ventricoli a ogni battito

fascicolo uncinato, modula l'attività cardiaca in risposta a stimoli sensoriali percepiti come minacciosi (Shen, 2021).

Non solo la HR è modulata dall'attività cerebrale, ma anche l'HRV è influenzata dal controllo del SNA, come dimostrano i suoi indici spettrali, i quali descrivono intervalli di frequenza specifici all'interno della stessa. Specificamente, nel 1996, la Taskforce della Società Europea di Cardiologia e della North American Society of Pacing and Electrophysiology, ha fornito delle linee guida sulla modalità di calcolo degli indici di HRV basate sia sull'analisi del dominio del tempo – come la Deviazione Standard degli intervalli NN (*Standard Deviation of NN intervals*, SDNN) e la Media della Radice Quadrata delle Differenze tra intervalli successivi (*Root Mean Square of Successive Differences*, rMSSD) - sia sull'analisi spettrale degli intervalli tra i battiti cardiaci (IBI) da cui derivano Very Low Frequency (VLF), Low Frequency (LF) e High Frequency (HF) (Taskforce, 1996).

Questi indici in passato venivano interpretati come indicatori specifici dell'attività del SNA e sul bilanciamento tra le sue branche. Ad esempio, la VLF è stata interpretata come l'indice che più riflette l'attività simpatica di origine vascolare. Mentre, la LF rifletteva la combinazione dell'attività simpatica e parasimpatica e, infine, il rapporto LF/HF è stato considerato indice di equilibrio simpatico-parasimpatico. Tuttavia, studi più recenti hanno concluso che gli unici indici di HRV che riflettono in maniera affidabile l'attivazione del nervo vago sul cuore sono la HF e la rMSSD. Al momento, nessun indice del HRV è considerato come una misura affidabile di attività simpatica sul cuore (Blase et al., 2021; Weippert et al., 2013; Thayer et al., 2012; Billman, 2013).

L'HRV pare essere correlata a cambiamenti nella connettività cerebrale, in particolare nelle aree prefrontali e limbiche. Studi clinici hanno dimostrato che l'HRV può influenzare la connettività funzionale a riposo tra l'amigdala e la corteccia prefrontale mediale (mPFC). In particolare, studenti universitari con depressione subclinica mostrano un aumento del controllo centrale funzionale (localizzato nelle aree cerebrali centrale, frontoparietale e occipitale) sull'attività cardiovascolare (misurata attraverso HRV) rispetto agli studenti sani (Catrambone et al., 2021). Precisamente, la corteccia prefrontale ventromediale (vmPFC), gioca un ruolo chiave nella regolazione dell'HRV e delle emozioni. Il ruolo del SNA sull'HRV è stato oggetto di vari studi scientifici, i quali

hanno trovato che la parte vagalmente mediata dell'HRV (i.e., vmHRV, misurata principalmente attraverso la HF) è associata con l'affettività positiva (Geisler et al., 2010), una minore probabilità di sperimentare emozioni negative durante situazioni stressanti (Fabes & Eisenberg, 1997), un'adeguata regolazione emotiva nei pazienti dopo un intervento chirurgico cardiaco (Patron et al., 2014) e alte prestazioni cognitive (Hansen et al., 2003; Luft et al., 2009; Scrimin et al., 2017). Di conseguenza, la riduzione del vmHRV è stata collegata a diverse condizioni psicopatologiche, inclusa l'ansia (Chalmers et al., 2014), la depressione clinica (Kemp et al., 2010), i sintomi depressivi dopo un intervento chirurgico cardiaco (Patron et al., 2012) e l'ostilità di tratto (Sloan et al., 1994). Dunque, aumentando le oscillazioni della frequenza cardiaca, sembrerebbe verificarsi un miglioramento della regolazione emotiva, una riduzione di stress, ansia e depressione (Cho et al., 2023).

A supporto di ciò, le regioni cerebrali responsabili del controllo comportamentale, come la PFC, l'insula anteriore e la corteccia cingolata anteriore, sono strettamente connesse con il SNA, illustrando un'interazione complessa tra attività cerebrale e fisiologica (Ernst, 2017; Thayer et al., 2005; Critchley e Harrison, 2013; Lane et al., 1998). La stretta relazione corpo – mente è stata anche evidenziata in un primo momento dalla teoria polivagale di Porges, in cui si sottolinea l'importanza del SNA per quanto concerne le risposte adattive, evidenziando come il nervo vago possa essere suddiviso in due componenti principali. Queste risultano essere la componente ventrale mielinizzata, che supporta il controllo parasimpatico delle risposte comportamentali e pro-sociali migliorando il giudizio inerente al contesto situazionale e inibendo i riflessi simpatici, e la componente dorsale, che è meno mielinizzata e coinvolta in risposte di difesa più primitive. Per questo motivo, la teoria introduce il concetto di neurocezione: capacità del sistema nervoso di rilevare informazioni ambientali e attuare inconsapevolmente le risposte più adattive (Porges, 1991).

Un altro modello che sottolinea l'importanza del SNA al fine di fornire risposte adattive è sicuramente il modello di integrazione neuroviscerale (in inglese *Neurovisceral Integration Model*), il quale ha identificato una rete neurale flessibile associata all'autoregolazione e all'adattabilità che potrebbe fornire un quadro unificante entro cui visualizzare la diversità delle risposte psicofisiologiche osservate (Thayer & Lane, 2000). Questo modello suggerisce come le aree prefrontali, e in particolare la vmPFC,

sia in grado di esercitare un'influenza inibitoria sulle strutture sottocorticali coinvolte nel controllo autonomo, come il NTS e il NA. Questi circuiti permettono al cervello di percepire e interpretare le informazioni provenienti dal corpo e quindi consentirebbe all'organismo di rispondere alle richieste dell'ambiente organizzando efficacemente il proprio comportamento. Inoltre, la correlazione tra l'attività del vmPFC e l'HRV suggerisce che questa regione sia coinvolta nella regolazione del SNA in risposta al contesto emotivo (**figura 2.4**; Wager et al., 2009).

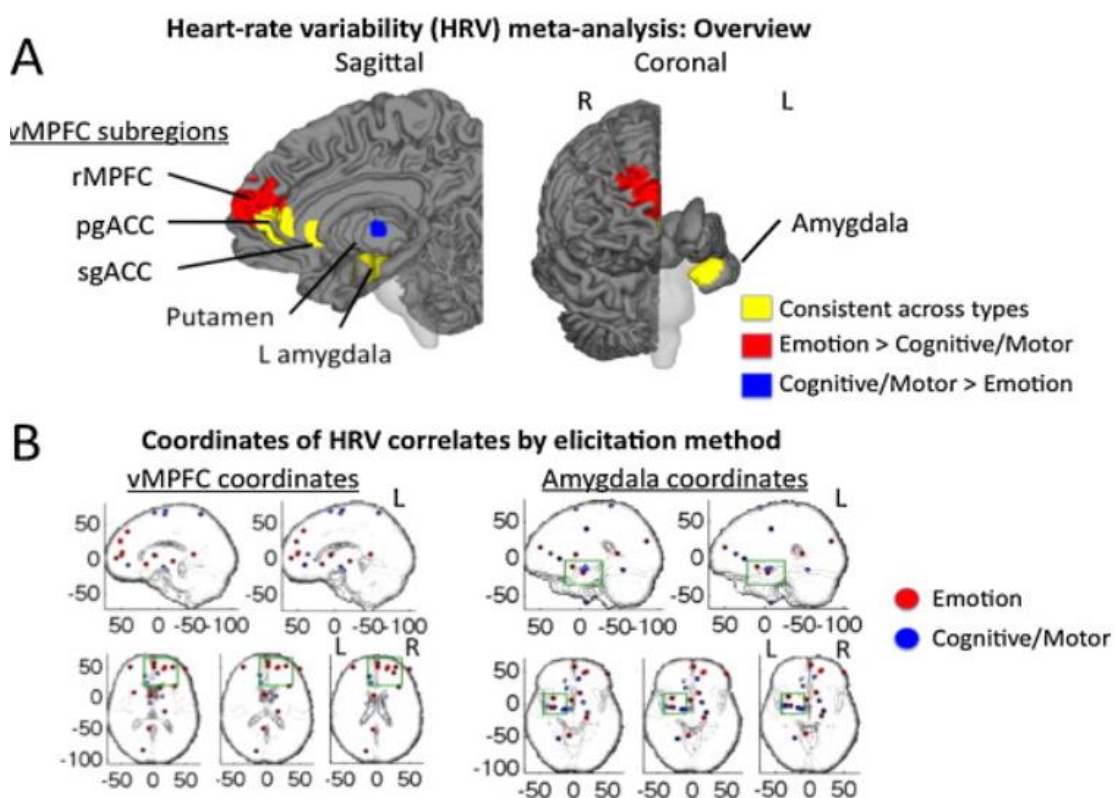


figura 2.4 principali regioni cerebrali coinvolte nella regolazione dell'HRV. (A) sono illustrate le suddivisioni della corteccia prefrontale ventromediale (vMPFC)—rMPFC, pgACC, sgACC—e l'amigdala, La corteccia prefrontale ventromediale (vMPFC) e l'amigdala sono cruciali per la regolazione autonoma e per il suo ruolo emotivo. (B) Le coordinate di attivazione cerebrale sono rappresentate per condizioni emotive (rosso) e cognitive/motorie (blu). Questi risultati supportano la teoria neuroviscerale e il Central Autonomic Network (CAN) di Thayer, che spiegano come le strutture cerebrali, inclusa la vMPFC e l'amigdala, siano in grado di regolare le funzioni viscerali attraverso il sistema nervoso autonomo.

A livello del proencefalo, all'interno della corteccia insulare, del cingolato anteriore e dell'amigdala, le informazioni viscerosomatiche afferenti sono integrate con input che arrivano da diverse parti del corpo e che hanno un significato importante per motivare l'azione e il comportamento. Contemporaneamente, i nuclei dell'ipotalamo integrano

input autonomi ed endocrini per regolare le funzioni omeostatiche. A livello del tronco encefalico, all'interno della sostanza grigia periacqueduttale vengono integrate informazioni relative al dolore e allo stress, mentre nel nucleo parabrachiale, nel NTS e nella formazione reticolare midollare, avviene il controllo riflesso dei sistemi viscerali (Pinna & Edwards, 2020).

Insieme, la rete anatomica di proencefalo, tronco encefalico, midollo spinale e rete autonoma centrale (in inglese *Central Autonomic Network*, CAN; **figura 2.5**) non solo coordinano risposte fisiologiche e capacità di adattamento, ma risultano integrate con comportamenti emotivi e motivazionali (Thayer et al., 2009).

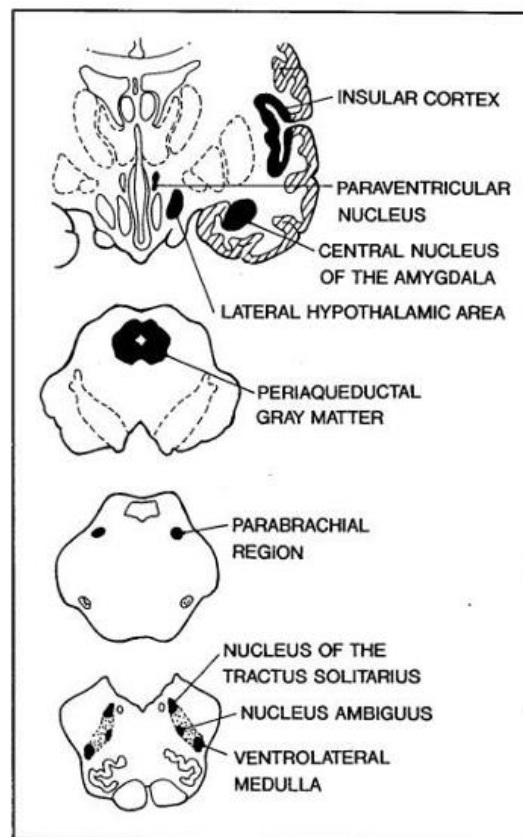


figura 2.5 Central autonomic network. Fonte: Benarroch EE (2010)

Ciò influenza direttamente gli stati di attivazione corporea interna e al contempo anche la regolazione dell'umore e delle risposte emotive. Infatti, l'output neurale della CAN è collegato al nodo seno-atriale grazie ai gangli stellati e al nervo vago, il quale a sua volta è influenzato dal NTS e dal NA. Inoltre, gli efferenti vagali svolgono un ruolo

importante nella percezione del dolore, nell'infiammazione e nella regolazione della pressione sanguigna (Thayer et al., 2011).

In conclusione, poiché il SNA svolge un importante ruolo regolativo della CAN e poiché il cuore è sotto controllo inibitorio tonico attraverso influenze vagali, possiamo dedurre che l'HRV e la sua correlazione con l'attività del vmPFC suggeriscano il coinvolgimento nella regolazione del SNA in risposta al contesto emotivo, derivandone che l'HRV possa essere utilizzato come misura per valutare l'efficacia dell'integrazione neuroviscerale, la quale risulta fondamentale per il benessere psico-emotivo (Levy, 1990; Task Force, 1996; Thayer e Lane, 2000; Wager et al., 2009).

A tal proposito, la teoria periferica dell'emozione elaborata da Lange nel 1967, afferma che l'esperienza emotiva sia preceduta dalla rappresentazione centrale e dalla percezione dei cambiamenti fisiologici (Lange & James, 1967). Sulla base di questa teoria, alcuni studi suggeriscono che la capacità di regolare correttamente la risposta ad uno stimolo emotivo, può dipendere fortemente dalla consapevolezza istantanea di come vengono trasmessi ed elaborati le componenti afferenti del SNA (Pinna & Edwards, 2020). Precisamente, in questo caso si parla di **enterocezione**, ossia il processo attraverso il quale il sistema nervoso percepisce, elabora, interpreta, rappresenta e integra segnali interni afferenti del corpo, inclusi quelli viscerali e somatomotori durante lo svolgimento di un'attività (Garfinkel & Critchley, 2017; Craig, 2007).

Attraverso l'enterocezione, l'individuo è in grado di creare una mappa momento per momento dello stato interno del corpo e diventare più consapevole delle modificazioni corporee interne (Khalsa et al., 2018). Si distingue dall'esterocezione e dalla propriocezione, ossia relativamente la capacità di elaborare gli stimoli che derivano dall'esterno dell'organismo e la capacità di elaborare le informazioni scheletro-motorie e vestibolari riguardanti la posizione o movimento del corpo (Sherrington, 2023). Le informazioni provenienti dagli stimoli propriocettivi ed esterocettivi, che includono sensazioni di movimento e percezioni esterne come il tatto e la pressione, sono trasmesse attraverso le vie somatosensoriali del sistema nervoso periferico fino al cervello (Kandel et al., 2012). Qui, vengono elaborate e rappresentate topologicamente nelle aree sensoriali corticali disposte secondo l'omuncolo.

Quest'ultimo si figura quindi come la rappresentazione organizzata delle diverse aree del corpo distribuite ampiamente sulla corteccia, e difatti l'organizzazione "omuncolo" si manifesta con la presenza di una bocca ben sviluppata, mani e piedi distinti (**figura 2.6**; Purves et al., 2012). Tuttavia, l'omuncolo non include una rappresentazione delle attività viscerali. Pertanto, negli ultimi anni, la ricerca si è posta l'obiettivo di chiarire le vie neurali che portano la sensibilità viscerale, analizzando dunque anche l'enterocezione e le sue componenti: accuratezza, sensibilità e consapevolezza (Garfinkel et al., 2015).

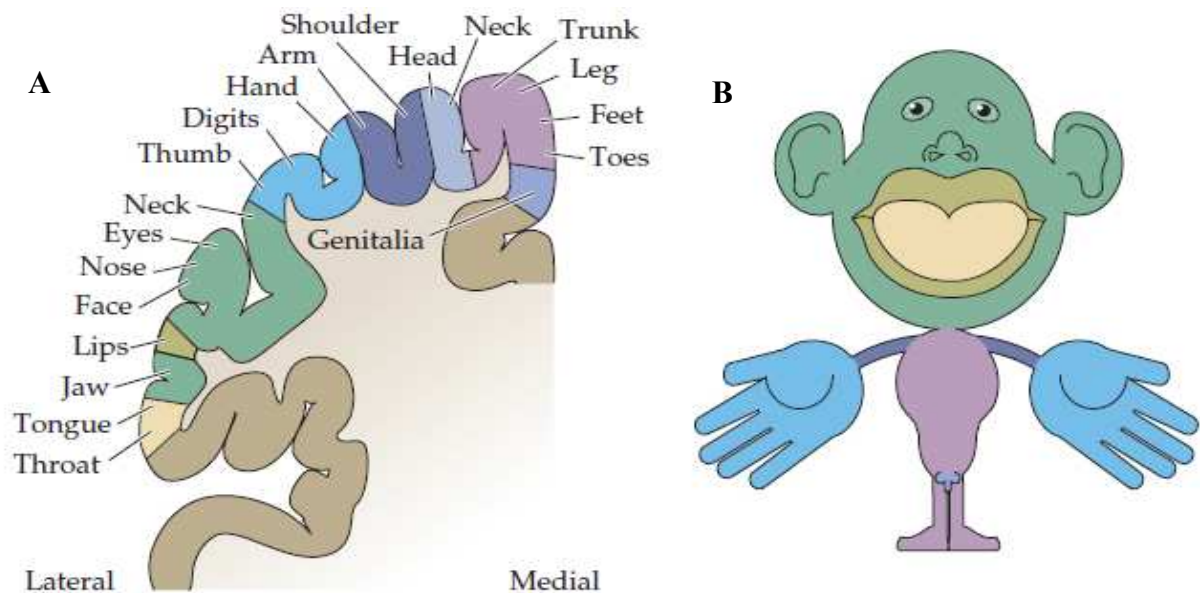


Figura 2.6 Homunculus e rappresentazione somatocorticale (Purves et al., 2004): mappa somatotopica umana che definisce le regioni della corteccia corticale da cui viene registrata l'attività elettrica in seguito alla stimolazione meccanosensoriale di diverse parti del corpo. Sulla base di tale mappatura è stato disegnato l'omuncolo. Si noti che la quantità di corteccia sensoriale somatica dedicata alle mani e al viso è molto maggiore rispetto alla quantità relativa di superficie corporea in queste regioni (Penfield & Rasmussen, 1950).

L'accuratezza enterocettiva viene definita come la precisione oggettiva dei processi di rilevamento e monitoraggio delle sensazioni corporee interne e può essere valutata attraverso compiti che valutano la capacità oggettiva di percepire e discriminare i diversi segnali dell'attività viscerale, di cui la più semplice da studiare risulta essere l'attività cardiaca in quanto di facile registrazione psicofisiologica e si caratterizza per essere un'attività discreta per il soggetto, dunque più semplice da distinguere e monitorare (Garfinkel et al., 2016). Tra i compiti più utilizzati, il compito di conteggio

dei battiti cardiaci (in inglese *Heartbeat Tracking Task*, HTT) richiede agli individui di contare il numero di battiti cardiaci percepiti in intervalli di tempo definiti (ad esempio, 25, 35 o 45 secondi), senza utilizzare tecniche di facilitazione come controllare il polso dal polso o dal giugulare, modificare la tensione muscolare o la respirazione (Shandry, 1981). Per determinare l'accuratezza, il numero di battiti cardiaci conteggiati viene poi confrontato con il numero effettivo di battiti cardiaci ottenuti da una registrazione elettrocardiografica (ECG) (**figura 2.7**). Un altro compito ampiamente impiegato è il compito di discriminazione dei battiti cardiaci (in inglese *Heartbeat Discrimination Task*, HDT; Katkin, Reed, & Deroo, 1983; Whitehead, Drescher, Heiman, & Blackwell, 1977), che richiede ai partecipanti di determinare se un tono viene presentato in maniera sincronica o asincrona rispetto ai battiti cardiaci (**figura 2.7**; Brener & Kluitse, 1988; Katkin et al., 1983; Whitehead et al., 1977).

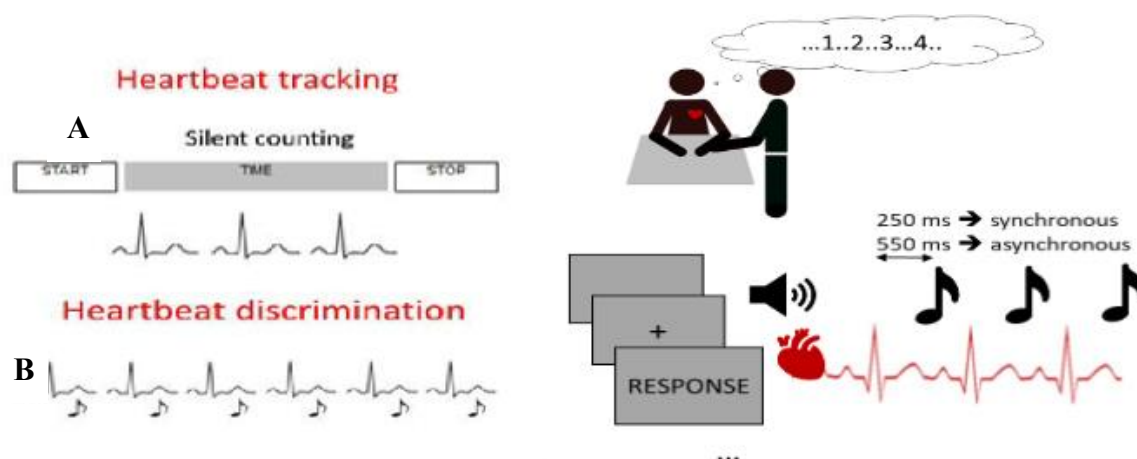


Figura 2.7 compiti di accuratezza enterocettiva compito di conteggio dei battiti cardiaci (Shandry, 1981) (A); compito di discriminazione dei battiti cardiaci (Katkin et al., 1983; Whitehead et al., 1977; Garfinkel et al., 2015) (B).

Invece, la sensibilità enterocettiva viene descritta come la misura autovalutativa che si riferisce alla tendenza disposizionale auto-percepita a concentrarsi su stimoli enterocettivi e può essere valutata in due modi diversi. Il primo approccio consiste nell'utilizzare questionari di autovalutazione come ad esempio il Body Perception Questionnaire (BPQ; Porges, 1993), l'Autonomic Perception Questionnaire (Mandler et al., 1958), il Body Awareness Questionnaire (BAQ; Shields et al., 1989) e la Multidimensional Assessment of Interoceptive Awareness (MAIA; Mehling et al., 2012) attraverso item che fanno riferimento a varie sensazioni e percezioni legate ai processi corporei, tra cui la consapevolezza soggettiva relativa al battito cardiaco, alla

respirazione e ai processi digestivi, “*Spesso mi sento la bocca secca*”, “*Durante le situazioni stressanti, sento il respiro più corto*”, “*Mi fido delle sensazioni del mio corpo*” fornendo una visione completa delle capacità enterocettive di un individuo (Porges, 1993; Mandler et al., 1958; Shields et al., 1989; Mehling et al., 2018). Il secondo approccio consiste nel valutare gli aspetti soggettivi (ad esempio la fiducia nell'accuratezza enterocettiva) durante l'esecuzione di un compito enterocettivo (Garfinkel et al., 2015).

Il costrutto della sensibilità enterocettiva può essere influenzato dalla soggettività del soggetto che si presta a fare il compito e per questo è stato necessario introdurre l'ultimo costrutto enterocettivo, ossia la consapevolezza enterocettiva. Quest'ultima si basa sul costrutto di consapevolezza metacognitiva ed è rilevabile facendo la media tra la capacità di accuratezza enterocettiva rilevata tramite un compito e la sensibilità enterocettiva rilevata tramite un questionario self-report, al fine di avere una quantificazione della fiducia soggettiva nelle proprie abilità enterocettive, fornendoci dunque una misura dell'abilità enterocettiva percepita dal partecipante (Barrett et al., 2013; Garfinkel & Critchley, 2013).

Diversi studi scientifici dimostrano come la sintomatologia depressiva sia negativamente correlata con le abilità enterocettive degli individui. In particolare, lo studio di Dunne et al. (2020) ha dimostrato che i soggetti depressi tendono ad avere una minore sensibilità e accuratezza enterocettiva in compiti cardiovascolari (Dunne et al., 2020). Recentemente uno studio, non ancora pubblicato del nostro gruppo di ricerca ha approfondito questa connessione, indicando che gli individui con una ridotta accuratezza enterocettiva mostrano anche una sensibilità enterocettiva più bassa, una minor modulazione vagale della HRV e un aumento della sintomatologia depressiva subclinica. Inoltre, le persone con alti livelli di alessitimia¹⁰, un tratto spesso presente nei soggetti con depressione, mostrano compromissioni nella consapevolezza enterocettiva (Barrett et al., 2016; Paulus & Stein, 2010). Una recente revisione ha trovato prove coerenti che mostrano che gli adulti moderatamente depressi esperiscono deficit enterocettivi che impattano negativamente l'affettività e la presa di decisioni (Eggart et al., 2019). Si potrebbe ipotizzare che avere abilità enterocettive compromesse

¹⁰ Alessitimia consiste nella difficoltà nell'identificare e descrivere le emozioni

possa essere uno dei meccanismi che concorrono al disturbo depressivo maggiore attraverso una ridotta intensità dell'esperienza emotiva (Furman et al., 2013) e una attenuata reattività emotiva sia per le emozioni positive che negative (Rottenberg et al., 2005). Inoltre, una percezione enterocettiva disfunzionale è predittiva dei sintomi residuali di affaticamento nei pazienti con MDD anche dopo il trattamento standard in ospedale (Eggart et al., 2023). Infine, la capacità di percepire e interpretare accuratamente i segnali corporei può contribuire alla disregolazione emozionale osservata negli individui con depressione (Garfinkel & Critchley, 2013).

2.2 Autoregolazione

Con il termine “**autoregolazione**”, facciamo riferimento al processo attraverso il quale un sistema o un individuo regola autonomamente il proprio stato interno o comportamento per mantenere un equilibrio e ottimizzare il funzionamento sui vari livelli che compongono la complessità del sistema di riferimento. Questo processo implica l'adattamento e la regolazione in risposta a stimoli interni o esterni, spesso attraverso meccanismi di feedback che consentono al sistema di correggere deviazioni e mantenere stabilità (Goldstein & McCray, 2014). Specificamente, con “autoregolazione psicofisiologica” si intende la capacità di modulare le funzioni fisiologiche del SNA, del SNC e del sistema muscolo-scheletrico in risposta agli stati cognitivi e affettivi dell'individuo. L'autoregolazione psicofisiologica implica quindi un'integrazione tra le risposte fisiologiche e le esperienze cognitive e emotive, permettendo una gestione più consapevole e adattiva delle proprie reazioni corporee e psicologiche (Association for Applied Psychophysiology and Biofeedback, 1990).

Un esempio di autoregolazione fisiologica relativa all'organismo dell'essere umano è l'autoregolazione della pressione arteriosa. Quest'ultima è influenzata dalla gittata cardiaca (ossia, volume di sangue pompato dai ventricoli in un minuto, calcolata moltiplicando volume sistolico e la frequenza cardiaca) e dalle resistenze periferiche totali (ossia, l'insieme delle resistenze, come il diametro dei vasi sanguigni, la viscosità del sangue e la lunghezza totale del sistema vascolare, che il flusso sanguigno trova nel sistema periferico) (Bernston et al., 2019).

Inoltre, la pressione arteriosa rappresenta un sofisticato sistema di controllo fisiologico che mantiene la pressione sanguigna all'interno di intervalli ottimali, proteggendo gli organi vitali e prevenendo eventuali danni all'organismo. Quando vi è un incremento della pressione arteriosa, le pareti delle arterie si distendono e ciò viene rilevato dai barocettori situati nell'arco aortico e nelle arterie carotidee. I barocettori inviano segnali al centro cardioinibitore nel bulbo cerebrale, un nucleo del tronco encefalico, che regola l'attività del nodo senoatriale, del nodo atrioventricolare e dei vasi sanguigni attraverso i centri cardioacceleratori e vasomotori, al fine di modulare le contrazioni cardiache e la pressione ematica (Hall, 2019). In risposta all'aumento della pressione, il centro cardioinibitore inibisce i centri vaso motori e cardioacceleratori. Ciò comporta una riduzione della vasocostrizione e della frequenza cardiaca, consentendo ai vasi sanguigni di dilatarsi e al cuore di pompare meno sangue. Questo processo riduce la pressione arteriosa e ristabilisce l'equilibrio fisiologico (**figura 2.8**; Goldstein & McCray, 2014).

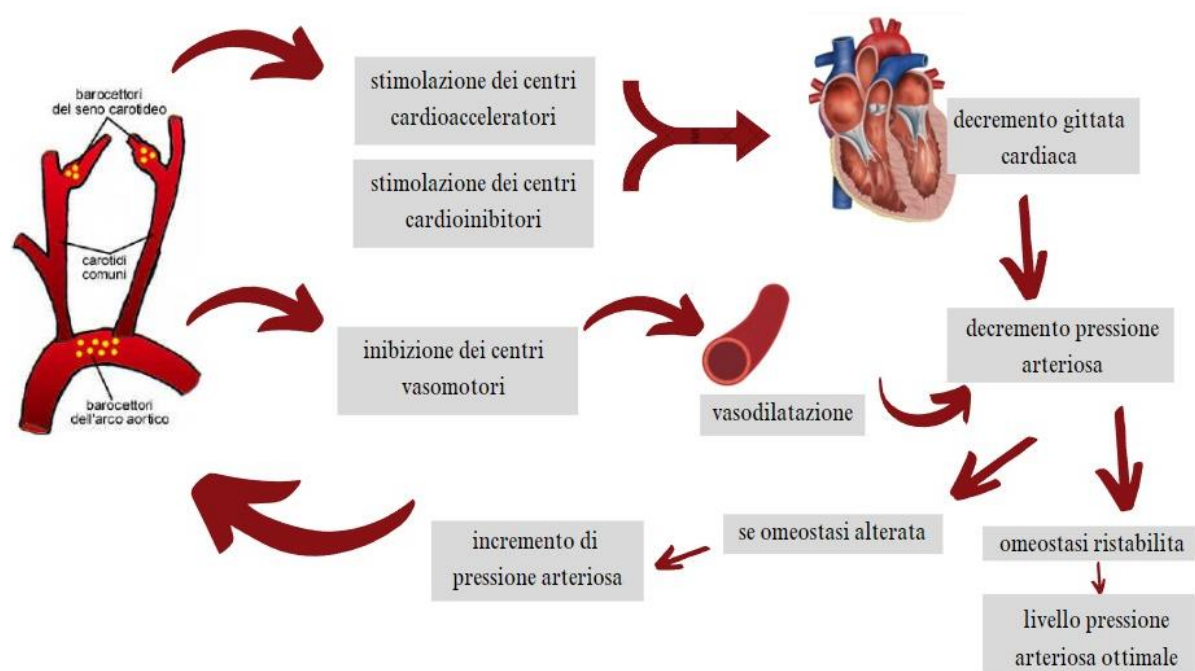


Figura 2.8 descrizione del processo di autoregolazione della pressione arteriosa. La figura mostra il meccanismo di regolazione della pressione arteriosa tramite i barocettori nel seno carotideo e nell'arco aortico. Quando la pressione arteriosa aumenta, i barocettori stimolano i centri cardioinibitori e inibiscono i centri vasomotori, causando vasodilatazione e riduzione della gittata cardiaca. Questo porta a un decremento della pressione arteriosa, ripristinando l'omeostasi. Se la pressione arteriosa è troppo bassa, il processo si inverte, aumentando la pressione arteriosa fino a livelli ottimali.

In alcuni casi i meccanismi di autoregolazione possono diventare insufficienti, portando ad una condizione di pressione arteriosa stabilmente elevata, come nel caso dell'ipertensione cronica. In questa situazione viene alterata la distribuzione del sangue e compromesso il sistema di autoregolazione (Kimmel, 1981).

Come abbiamo accennato precedentemente, quando discutiamo di “autoregolazione psicofisiologica” non facciamo riferimento solo all’aspetto fisiologico, ma anche cognitivo-affettivo-motivazionale. Poiché quando parliamo di autoregolazione emozionale psicofisiologica facciamo riferimento a un processo complesso che coinvolge molteplici sistemi corporei e cognitivi, è importante considerare le diverse dimensioni coinvolte nella regolazione delle emozioni, tra cui gli aspetti affettivi, cognitivi e sociali.

Per poter discutere circa la regolazione emotiva, è fondamentale fornire una definizione di emozione. L’emozione può essere definita come una vasta disposizione a rispondere a stimoli salienti con funzione evolutiva e comprende un’esperienza cosciente (livello soggettivo), un comportamento espressivo (livello comportamentale) e modificazioni fisiologiche (livello fisiologico) (Frijda et al., 1989; Lang 1993). Questa disposizione all’azione è caratterizzata dall’esperienza e valutazione emozionale, la quale include dimensioni bipolari di valenza (piacevolezza-spiacevolezza) e arousal (attivazione-calma; Palomba et al., 2023). Le alterazioni del sistema nervoso autonomo sono fondamentali nell'organizzare e fornire il supporto metabolico necessario per l'azione che viene preparata o eseguita in risposta a stimoli emotivi e che può essere inibita, completamente o temporaneamente, oppure memorizzata per essere recuperata successivamente in un contesto simile (*ibidem*).

Tra le modificazioni fisiologiche associate alla risposta emotiva troviamo quelle cardiovascolari, soprattutto relative alla frequenza cardiaca, le quali sono indicative di una complessa interazione tra effetti metabolico-comportamentali e cognitivi in quanto riflettono i processi di elaborazione sia attentiva che emozionale che variano a seconda della risposta data (Stegagno, 2010).

Un esempio è la risposta di orientamento (*orienting response*) è originata da stimoli inattesi di debole o moderata intensità, a livello comportamentale si manifesta con immobilizzazione e a livello fisiologico troviamo una riduzione della frequenza cardiaca

per avere un aumento di elaborazione corticale (Lacey, Lacey, 1970). Le emozioni, come la paura, la sorpresa, o la curiosità, possono amplificare la risposta di orientamento, facilitando una reazione rapida e appropriata (Buodo, 2019).

Nella risposta di difesa, invece, si verifica una risposta cardiovascolare trifasica con un aumento della frequenza cardiaca nei primi 4sec, successivamente diminuisce e poi aumenta di nuovo dopo 10/15 secondi, a volte fino a 30 secondi. Il primo aumento è dovuto all'inibizione del sistema parasimpatico e dopo si verifica una stimolazione del sistema simpatico, che avviene più lentamente, il quale incrementa il valore della pressione arteriosa e l'irrorazione sanguigna alla muscolatura, a scapito dell'irrorazione viscerale (Lynn, 1966). La risposta di difesa è dunque associata a modificazioni fisiologiche e cognitivo-comportamentali che permettono all'individuo di reagire a uno stimolo di elevata intensità, potenzialmente o realmente dannoso e doloroso, e a situazioni di minaccia / pericolo, associandosi così alla paura (Buodo, 2019).

In condizioni di estrema paura un'altra risposta di difesa è caratterizzata, diversamente dalla prima, da immobilizzazione (*fright*) a livello comportamentale, mentre a livello fisiologico troviamo un costante conflitto tra sistema simpatico e parasimpatico. Questo conflitto si manifesta con tachicardia, vasocostrizione e immobilizzazione tonica. È spesso presente analgesia e viene mantenuta la consapevolezza dell'ambiente circostante richiamando la risposta evoluzionistica "*playing dead*" (Stegagno, 2009). L'instabilità dell'attivazione autonoma prepara il terreno per l'inizio di una sincope vaso-vagale, che provoca un'altra risposta di difesa. A livello comportamentale, questa si manifesta con lo svenimento (*faint*), mentre a livello fisiologico si osserva una sequenza caratteristica: inizialmente si verifica una bradicardia, seguita da un'intensa attivazione del sistema parasimpatico. Durante questo processo, il nervo vago viene stimolato, causando un ulteriore rallentamento della frequenza cardiaca e una diminuzione della pressione arteriosa, portando infine alla perdita di coscienza temporanea (Sarło et al., 2008).

Analizzando la risposta corticale attraverso l'analisi dei potenziali evento-relati (in inglese *Event Related Potentials*, ERPs), si osserva la presenza di un potenziale positivo tardivo (Late Positive Potential, LPP, che si presenta circa 400/700 msec dopo la presentazione dello stimolo) durante la visualizzazione di stimoli emotivi, e sembra riflettere l'arousal piuttosto che la valenza emotiva (Palomba et al., 1997; Cuthbert et

al., 2000; Hajcak & Olvet, 2008). Studi del gruppo di Lang hanno mostrato che il LPP è più ampio per stimoli ad alto arousal, come mutilazioni e minacce, rispetto a stimoli neutri. Questo potenziale, registrabile nelle aree posteriori parietali, non differenzia le emozioni piacevoli da quelle spiacevoli. Il LPP mostra una correlazione elevata con l'attività corticale di superficie ma non con quella dell'amigdala, sottolineando una correlazione con le valutazioni soggettive e riflettendo una maggiore allocazione di risorse attentive (Lang et al., 1998). Tale potenziale rappresenta un indicatore elettrofisiologico affidabile della regolazione emozionale, poiché la sua ampiezza tende a diminuire quando si adottano strategie di regolazione mirate a ridurre l'impatto delle emozioni negative e ad amplificare l'effetto delle emozioni positive. Questo suggerisce che il potenziale positivo tardivo è altamente modulabile da strategie cognitive consapevoli, come la ristrutturazione cognitiva (Hajcak et al., 2010; Palomba et al., 2023). Questo aspetto è particolarmente significativo considerando che la disregolazione emozionale, associata a difficoltà nel modulare le risposte emotive in modo adattivo, è stata identificata come un meccanismo chiave nella patogenesi di condizioni psicopatologiche (Davidson, 2002; Philips et al., 2008). Infatti, è un meccanismo particolarmente evidente nei disturbi depressivi, in quanto i pazienti spesso mostrano difficoltà a gestire l'arousal emotivo e a mantenere un equilibrio affettivo, contribuendo così alla persistenza della sintomatologia del disturbo (Gotlib & Joormann, 2010). Ciò è supportato dalle alterazioni neurofisiologiche con una ridotta attivazione della PFC, che si riflette in una minore capacità di esercitare il controllo top-down sull'amigdala, la quale risulta iperattivata (a livello sintomatologico ciò si traduce in una maggiore reattività agli stimoli negativi e a una maggior disregolazione emozionale). A livello dell'attività elettrocorticale, il LPP risulta essere più ampio e duraturo per stimoli negativi, riflettendo una difficoltà nel modulare e ridurre efficacemente l'arousal emotivo (Johnstone et al., 2007).

Lo studio dell'autoregolazione psicofisiologica è importante in vista dell'applicazione come strumento per la comprensione dei meccanismi di interazione e come base per lo sviluppo di trattamenti. A supporto di questa ipotesi, esistono strategie che consentono di modulare il LPP in soggetti depressi, come la ristrutturazione cognitiva di Beck, la quale mira a cambiare le interpretazioni e le convinzioni errate che alimentano risposte emotive negative (Beck, 1976). Ciò permette di ridurre l'arousal emotivo legato agli

stimoli negativi e di migliorare contemporaneamente la regolazione emotiva, mitigando di conseguenza la disregolazione emozionale (Gross, 2002; Hajcak et al., 2010).

Un'altra tecnica utilizzata a tale scopo è il **biofeedback**, la quale agisce direttamente sull'autoregolazione psicofisiologica. In particolare, una forma specifica di biofeedback chiamata "neurofeedback" consente di modulare l'eccitabilità corticale e, di conseguenza, influire sul LPP. Attraverso l'uso di segnali neurofisiologici, il neurofeedback insegna ai soggetti ad autoregolare le proprie risposte cerebrali, promuovendo una migliore gestione delle emozioni. Il biofeedback, definito come retroazione di un segnale biologico, è una tecnica psicofisiologica avanzata che impiega apparecchiature specializzate per monitorare e registrare variazioni nei segnali fisiologici, come la frequenza cardiaca in ambito cardiovascolare. Questo processo prevede che venga fornito un feedback al soggetto sotto forma di segnali visivi, acustici o misti, facilitando così l'apprendimento dell'autoregolazione dei parametri fisiologici monitorati (Epstein & Blanchard, 1977). I processi corporei normalmente autonomi e difficilmente controllabili, quali la secrezione delle ghiandole sudoripare e l'attività dei muscoli viscerali, circolatori e cardiaci, possono essere influenzati e regolati attraverso la trasmissione di feedback informativo riguardo al loro stato di attivazione/deattivazione (Kimmel, 1981). Inoltre, il biofeedback opera come un circuito di retroazione parallelo, rilevando l'attività degli organi periferici e convertendola in stimoli ambientali utilizzabili dal cervello per ottimizzare l'autoregolazione e migliorare la risposta psicofisiologica complessiva (**figura 2.9**; Schwartz, 1979).

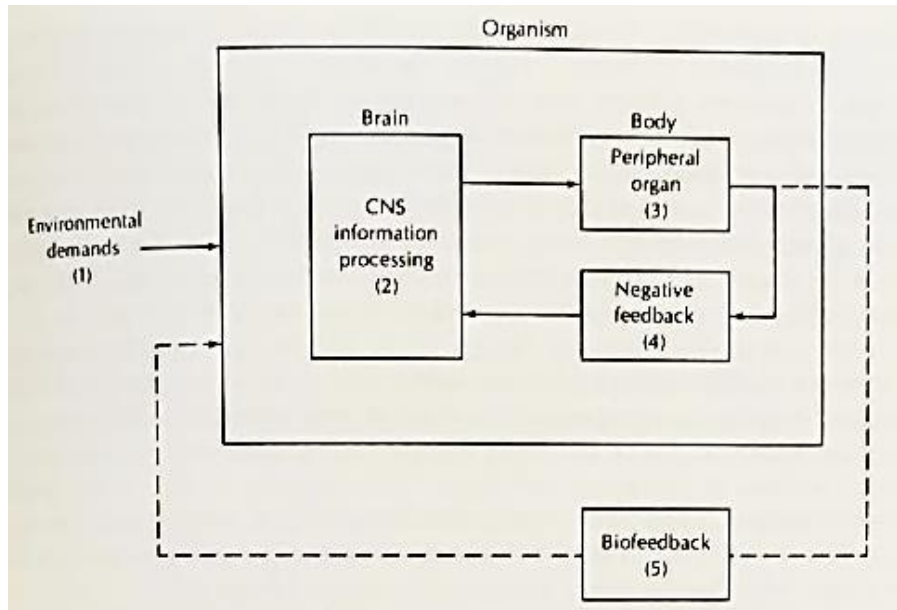


Figura 2.9 Il biofeedback è un sistema di retroazione parallelo che rileva l'attività degli organi periferici e la converte in stimoli ambientali, che il cervello può utilizzare per ottimizzare l'autoregolazione (Schwartz, 1979).

La maggior parte dei sistemi del nostro organismo operano attraverso meccanismi di feedback. Tuttavia, non tutti i sistemi possiedono la stessa precisione dei barocettori utilizzati nel sistema di autoregolazione della pressione arteriosa. Un problema significativo del feedback autonomo è che alcune funzioni fisiologiche non sono direttamente accessibili tramite i canali esterocettivi. Pertanto, è necessario implementare procedure di conversione per rendere queste informazioni fisiologiche interpretabili attraverso metodi di retroazione adeguati, come il biofeedback, al fine di monitorare e regolare queste funzioni corporee facilitando l'autoregolazione delle proprie risposte fisiologiche.

Al fine di concretizzare tale applicazione, è necessario rispettare la procedura di rilevazione dei segnali psicofisiologici (**figura 2.10**). Questi sono indicati da Gaarder & Montgomery (1977), secondo cui il processo di biofeedback si articola in tre fasi:

1. Rilevazione del segnale e amplificazione per consentirne la misurazione e l'analisi.
2. Trasformazione del segnale: il segnale amplificato viene convertito in una forma accessibile per il soggetto.
3. Scelta del feedback: è fondamentale fornire un feedback calibrato al soggetto, considerando la variazione dell'attività fisiologica che si vuole ottenere.

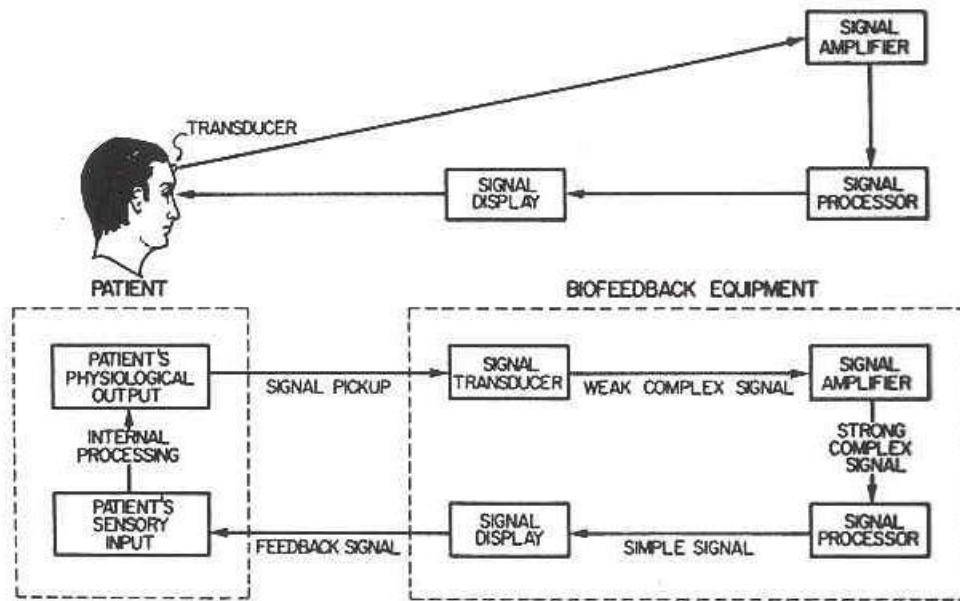


Fig. 2.10: Biofeedback system. Da: GaarderKR e Montgomery, PS (1977). "ScientificFoundation of Biofeedback Therapy" in K.R. Gaardere P.S. Montgomery (Eds) *Clinical Biofeedback: a procedural manual*.

L'applicazione del biofeedback può riguardare diversi sistemi fisiologici relativi sia all'attività del SNC che del SNA, ma anche del sistema immunitario ed endocrino, anche se quest'ultimi sono ancora dei campi nuovi all'interno della ricerca applicativa.

Per quanto concerne l'applicazione per la modulazione del SNC, parliamo di *neurofeedback* ed è basato sulla registrazione dell'attività cerebrale tramite EEG, fMRI, MEG, NIRS o doppler transcranico, a cui segue l'analisi e l'estrazione delle componenti (es. ritmi e bande EEG) che vengono infine fornite ai soggetti sottoforma di feedback sensoriali (meglio spiegato in **figura 2.11** (Palomba et al., 2023)). Questa tecnica è utilizzata sia come trattamento per ADHD, prestazioni cognitive, cefalee, neuropatie epilessia (ecc.), sia in ricerca clinica (*ibidem*).

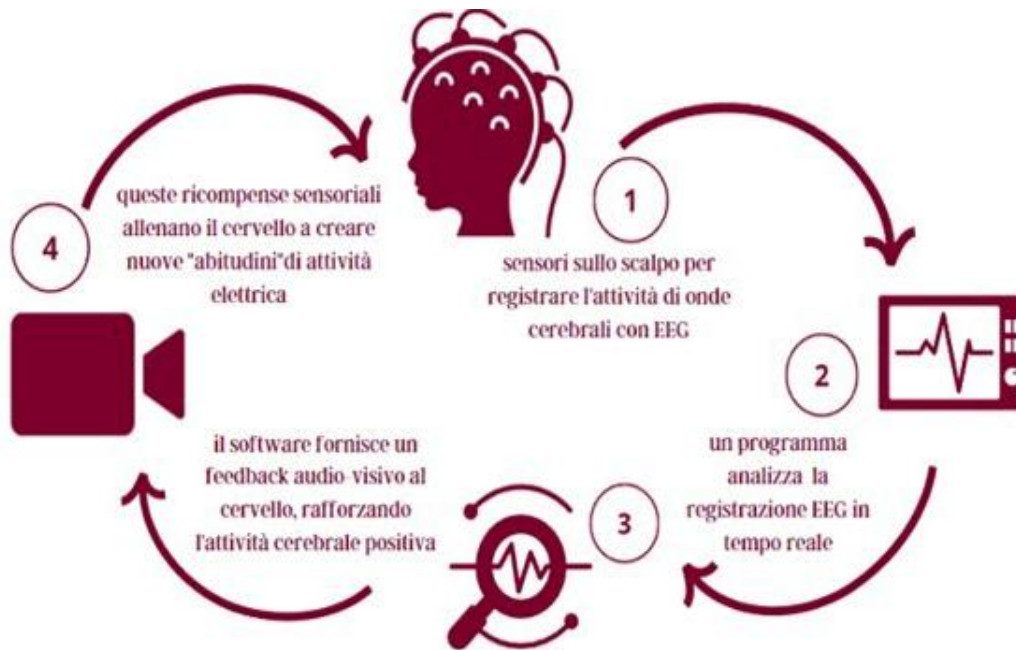


Figura 2.11: fasi del processo di neurofeedback utilizzando l'EEG. Innanzitutto, la procedura inizia con il posizionamento dei sensori EEG sullo scalpo, con l'obiettivo di rilevare l'attività corticale, rappresentata tramite onde cerebrali, che viene amplificata e filtrata per eliminare i rumori di fondo. I segnali analogici rilevati dai sensori vengono convertiti in dati digitali tramite un convertitore analogico-digitale. Successivamente, un programma analizza i dati digitalizzati in tempo reale, identificando specifici pattern di attività cerebrale. Il software fornisce quindi un feedback audio-visivo al soggetto, rinforzando l'attività cerebrale positiva, al fine di promuovere nuove abitudini di attività elettrica e incrementare la capacità di autoregolazione sfruttando i rinforzi e la neuroplasticità.

L'applicazione riguardante l'attività del SNA, invece, coinvolge molte altre attività, tra cui le principali sono respirazione, temperatura, attività muscolare, conduttanza cutanea frequenza cardiaca (Heart Rate, HR) e HRV, su cui ci concentreremo maggiormente poiché di maggior interesse per questo lavoro di tesi.

Il biofeedback HR e quello HRV sono basati sulla registrazione continua della variabilità del battito cardiaco con l'utilizzo dell'ECG. Attraverso un'analisi dettagliata, vengono estratti parametri specifici come IBI e HR, che rappresentano indici di equilibrio tra le componenti del SNA. Questi parametri vengono poi forniti ai soggetti sotto forma di feedback visivi o acustici (**figura 2.12**).

In ambito clinico, il biofeedback HRV è impiegato come trattamento per la gestione dello stress, l'ansia, la depressione, i disturbi cardiovascolari, e per migliorare le prestazioni sportive e cognitive. In ricerca, è utilizzato per studiare le dinamiche del sistema nervoso autonomo (Cacioppo et al., 2017).



Figura 2.12: fasi del processo di biofeedback su HRV. Innanzitutto, la procedura inizia con il posizionamento dei sensori HRV sul corpo, con l'obiettivo di rilevare l'attività cardiaca, rappresentata tramite l'intervallo tra i battiti cardiaci, che viene amplificata e filtrata per eliminare i rumori di fondo. I segnali analogici rilevati dai sensori vengono convertiti in dati digitali tramite un convertitore analogico-digitale. Successivamente, un programma analizza i dati digitalizzati in tempo reale, identificando specifici pattern di variabilità della frequenza cardiaca. Il software fornisce quindi un feedback audio-visivo al soggetto, aiutandolo a sviluppare abilità enterocettive per migliorare il controllo volontario del sistema nervoso autonomo, promuovendo uno stato di rilassamento e benessere.

Dato che una ridotta HRV è spesso considerata un buon indicatore di disfunzioni cardiovascolari e può essere anche associata a condizioni di stress e disfunzioni emotive, si presta bene ad essere il target per interventi di regolazione psicofisiologica volti a migliorare l'equilibrio autonomo, modulando il bilanciamento simpato-vagale, e di conseguenza l'adattamento funzionale (Palomba & Bertolotti, 2016; Del Pozo et al., 2004). Infatti, uno studio appartenente alla letteratura scientifica di riferimento illustra che il biofeedback HRV, incrementando l'HRV, possa ridurre significativamente i livelli di stress e ansia, migliorando così il benessere generale e la qualità della vita (Wheat & Larkin, 2010). Inoltre, diversi studi hanno dimostrato che il biofeedback HRV può migliorare la regolazione emozionale. In particolare, partecipanti a uno studio con biofeedback HRV manifestano un aumento significativo della coerenza cardiaca, riflettendo un equilibrio tra le componenti simpatiche e parasimpatiche, il che si traduce in una maggiore stabilità emotiva, ma anche a una migliore capacità di affrontare

situazioni stressanti in quanto viene ridotto il tempo di recupero per ritornare a uno stato emotivo neutro o positivo (Patron et al., 2020). Questo risultato è coerente con un altro studio secondo cui i partecipanti ad uno studio di biofeedback HRV hanno sviluppato una maggiore fiducia nella loro capacità di mantenere la calma e il controllo anche in situazioni stressanti (Blase et al., 2021). Contestualmente, ricerche mostrano che un breve training di biofeedback della HRV si dimostra efficace nell'incrementare il tono parasimpatico e ridurre i sintomi depressivi in pazienti operati al cuore (**figura 2.13**; Patron et al., 2013).

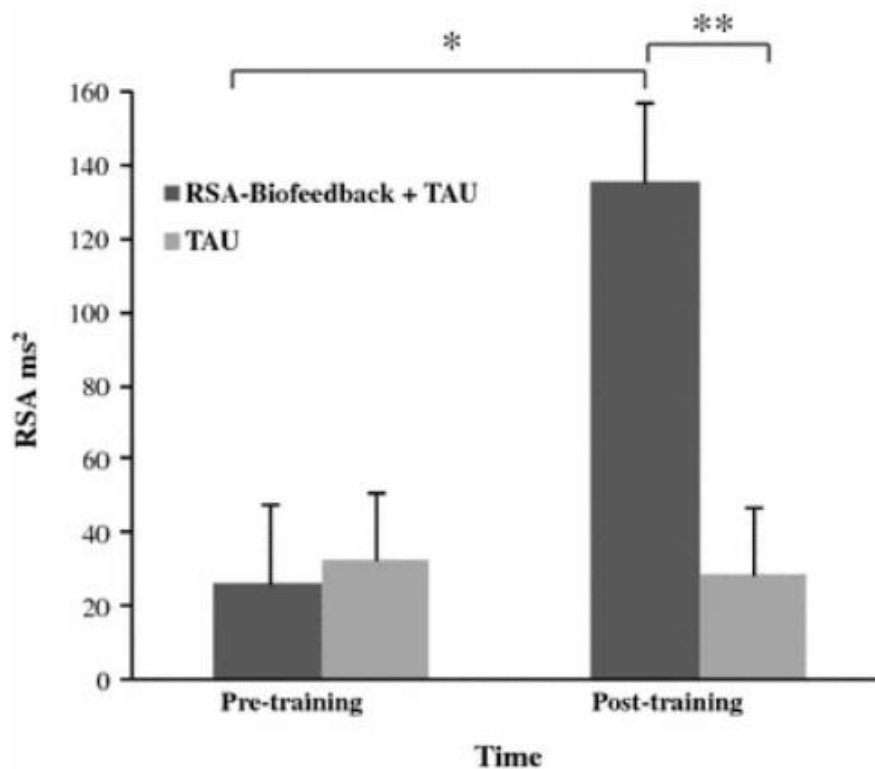


Figura 2.13 incremento della RSA; riduzione della sintomatologia depressiva prima e dopo il training. Il training di biofeedback è rappresentato dalle barre scure e confrontato con il trattamento riabilitativo standard a cui sono sottoposti i pazienti in fase iniziale di riabilitazione post cardiocirurgica (Patron et al., 2013).

Il biofeedback HRV, dunque, mira ad incrementare il tono del sistema nervoso parasimpatico favorendo così uno stato di calma e riducendo lo stress. Ciò è possibile grazie al ruolo del nervo vago, infatti alti livelli di HRV riflettono un buon tono vagale e quindi un buon equilibrio autonomo (Pinna & Edwards, 2020). Inoltre, il nervo vago ha proiezioni dirette e indirette alla corteccia prefrontale mediale (mPFC), la quale è

responsabile della regolazione emozionale e delle funzioni cognitive superiori (Thayer et al., 2012). Tenendo in considerazione questo assunto, lo studio di Cho et al. (2023) ha dimostrato che applicando un training di biofeedback HRV, si verifica un incremento dell'attività vagale, la quale riflette un buon equilibrio autonomo influenzando i livelli di serotonina e dopamina che influenzano le proiezioni vagali sulla mPFC, ottenendo così una migliore regolazione emozionale (Mather & Thayer, 2018). Poiché l'attività della mPFC è coinvolta anche nelle funzioni cognitive superiori come la memoria, l'aumento della sua attività si associa anche a una regolazione dei bias di memoria emotiva, facilitando il recupero di ricordi positivi e contribuendo al benessere emotivo (Cho et al., 2023).

Alla luce delle sopracitate evidenze scientifiche che illustrano l'efficacia del biofeedback HRV per la regolazione psicofisiologica, il presente lavoro di esamina la relazione tra tono dell'umore e processi di autoregolazione psicofisiologica e di enterocezione in un campione di studenti con sintomatologia depressiva subclinica.

III CAPITOLO

LA RICERCA

3.1 Introduzione e scopi della ricerca

La depressione subclinica, anche nominata “disforia”, appartiene ai disturbi dell’umore e si configura come un disturbo di particolare rilevanza clinica, in quanto considerato un disturbo prodromico del disturbo depressivo maggiore (Cuijpers et al., 2014). Questo è di particolare rilievo dato che, tra i disturbi dell’umore, la depressione si configura come la prima causa di disabilità a livello mondiale secondo l’OMS, e assume un ruolo ancor più invalidante se teniamo conto della sintomatologia clinica ad essa associata.

Quest’ultima, infatti, si caratterizza per coinvolgere aspetti affettivi, cognitivi e relazionali ma anche aspetti fisiologici, sia centrali che periferici (American Psychiatric Association, 2013). La depressione è stata associata ad alterazioni nella trasmissione neurotrasmettitoriale, a modificazioni neurobiologiche (Zhang et al., 2022; Alexander et al., 2020; Zhang et al., 2018; Schmaal et al., 2017; Grimm et al., 2008; Mayberg et al., 2005; Keedwell et al., 2005) e alterazioni cardiovascolari, come una ridotta HRV (Pinna & Edwards, 2020; Thayer et al., 2012, Mather & Thayer, 2018).

Il meccanismo attraverso cui la depressione si associa ad alterazioni cardiovascolari è riscontrabile nel rapporto mente-corpo, il quale risulta mediato dall’interazione che alcune aree cerebrali (ad es. l’insula anteriore, l’ACC e la PFC, e la vmPFC) hanno con il SNA (Ernst, 2017; Thayer et al., 2005; Critchley e Harrison, 2013; Lane et al., 1998). Nello specifico, la corteccia prefrontale ventromediale (vmPFC) esercita un controllo inibitorio sulle strutture sottocorticali, come il NTS, il quale a sua volta è coinvolto nel controllo della funzione parasimpatica tramite il nervo vago (Wager et al., 2009; Thayer et al., 2011; Scislo & O’Leary, 2005; Thayer & Lane, 2000). Inoltre, è stato riportato come la correlazione tra l’attività della vmPFC e il livello di HRV sia cruciale nella regolazione delle risposte del SNA in contesti emotivi, evidenziando l’importanza dell’integrazione neuroviscerale nella gestione delle emozioni e delle risposte fisiologiche (Thayer et al., 2011; Wager et al., 2009; Thayer & Fischer, 2009; Thayer & Lane, 2000). L’integrazione delle informazioni viscerali risulta essere di fondamentale importanza al fine di fornire la risposta più adeguata in base agli input ambientali, sia dal punto di vista emotivo che fisiologico-comportamentale (Wager et al., 2009; Pinna

& Edwards, 2020). Quest'integrazione è resa possibile grazie alle abilità enterocettive dell'individuo, ossia tramite quelle abilità che permettono all'individuo di percepire, elaborare e integrare i vari segnali interni afferenti del corpo, come il segnale cardiaco (Garfinkel & Critchley, 2017; Craig, 2007).

Riassumendo, l'attività cardiaca risulta essere strettamente connessa con quella cerebrale prefrontale e ciò si riflette, insieme alle abilità enterocettive, sulle capacità di autoregolazione dell'individuo, sia a livello fisiologico che emotivo.

Poiché nella depressione si evidenziano alterazioni psicofisiologiche, come una ridotta HRV (Kemp et al., 2010), una ridotta attività frontale (Nord et al., 2020) e ridotte abilità enterocettive (Dunne et al., 2020) con conseguenti difficoltà nella regolazione emotiva (Gotlib & Joormann, 2010), questo studio è volto a indagare la relazione tra sintomatologia depressiva, funzione autonoma (attraverso indici di HRV), abilità enterocettive, e abilità di autoregolazione psicofisiologica.

Specificatamente, sono state formulate le seguenti ipotesi:

- 1) **Prima ipotesi:** i disforici mostrano ridotte abilità enterocettive, come mostrato da punteggi inferiori nei compiti che valutano l'abilità enterocettiva (*Heartbeat Detection Task*, HDT e *Heartbeat Tracking Task*, HTT), e ottengono punteggi più bassi nel questionario che misura la sensibilità enterocettiva (*Body Perception Questionnaire*; BPQ) rispetto al gruppo di controllo;
- 2) **Seconda ipotesi:** i disforici mostrano una ridotta HRV, indicativa di un possibile sbilanciamento simpato vagale (indagato con gli indici SD2/SD1) e conseguentemente un ridotto tono vagale (indagato con gli indici RMSS, HF e PNS);
- 3) **Terza ipotesi:** i disforici mostrano una ridotta capacità di autoregolazione cardiaca (indagata attraverso i compiti di Biofeedback HR);
- 4) **Quarta ipotesi:** l'attività parasimpatica influenza direttamente la prestazione ai compiti di enterocezione e ai compiti di autoregolazione psicofisiologica.

3.2 Metodo

3.2.1 Partecipanti

Per lo studio sono stati reclutati in totale, tramite annunci affissi sulle bacheche universitarie e sui principali social network, 70 individui caucasici, di età compresa tra i 18 e i 35 anni, suddivisi successivamente in due gruppi: uno i cui i soggetti mostravano sintomatologia disforica, e uno di controllo. I dati relativi alla sintomatologia depressiva subclinica, che hanno permesso di suddividere i due gruppi del campione, sono stati raccolti tramite il *Beck Depression inventory* (BDI-2, punteggio ≥ 12) e il Colloquio Clinico Strutturato per i Disturbi del DSM (in inglese *Structured Clinical Interview for DSM Disorders*; SCID) al fine di valutare i sintomi depressivi attuali e passati e di escludere i soggetti con depressione maggiore in atto, disturbo depressivo persistente o disturbo bipolare.

In particolare, il gruppo con sintomatologia depressiva subclinica era formato da 27 partecipanti (gruppo disforici, DIS), mentre il gruppo di controllo era formato da 43 soggetti (gruppo controlli, CONT).

I criteri di esclusione riguardavano: la presenza di traumi cranici irrisolti o disturbi neurologici, disturbi cardiovascolari, disturbi psichiatrici diagnosticati da professionisti, l'utilizzo di psicofarmaci e/o farmaci che potessero agire (direttamente o indirettamente) sull'HRV (ad esempio tiroxine o antidepressivi); uso abituale di sostanze psicoattive, come alcol e sostanze stupefacenti, considerando anche le quantità di caffeina e tabacco assunte mediamente a settimana ([Tab 3.1](#) e [Tab 3.2](#)). I criteri di esclusione adottati hanno consentito di selezionare un campione omogeneo e privo di variabili confondenti, garantendo così una maggiore validità e affidabilità dei risultati ottenuti nello studio.

I dati sociodemografici dei partecipanti e le loro abitudini relative al sonno e al consumo di alcolici e tabacco sono riportati nella tabella ([Tab. 3.3](#)). Precisamente, l'età media e la deviazione standard (DS) dei partecipanti risulta essere di 23,09 (DS 2,95) anni nel gruppo dei controlli e 22,19 (DS 2,94) anni nel gruppo dei disforici. I partecipanti avevano un livello medio di scolarità di 15,12 (DS 1,65) anni nel gruppo dei controlli e 14,89 (DS 1,74) anni nel gruppo disforici. L'indice di massa corporea (BMI) medio risulta essere di 21,46 (DS 2,43) kg/m² nel gruppo dei controlli e 22,46 (DS 4,11) kg/m² nel gruppo disforici. Per quanto riguarda il consumo di alcol settimanale, i partecipanti

hanno riportato un consumo medio di 0,09 (DS 0,29) unità nel gruppo di controllo e 0,13 (DS 0,43) nel gruppo disforici. I partecipanti hanno riferito di dormire una media di 7,11 (DS 0,68) ore per notte nel gruppo di controllo e 7,30 (DS 0,97) ore per notte nel gruppo disforici. Inoltre, il numero medio di ore di sonno la notte precedente l'esperimento era di 6,91 (DS 1,22) nel gruppo di controllo e 6,85 (DS 1,36) nel gruppo disforici.

Lo studio è stato condotto con la piena comprensione e il consenso informato dei partecipanti, in conformità con la Dichiarazione di Helsinki. Il protocollo di ricerca è stato approvato dal comitato etico locale.

Variabili	Gruppo Disforici (disforici) N = 27 M (DS)	Gruppo Controllo (controlli) N = 33 M (DS)	<i>t</i> / χ^2	<i>p</i>
Età	22,19 (2,94)	23,09 (2,95)	1,185	0,241
Sesso	<i>F</i> 21, <i>M</i> 6	<i>F</i> 18, <i>M</i> 15	3,52	0,061
Scolarità	14,89 (1,73)	15,12 (1,65)	0,529	0,599
BMI	22,46 (4,11)	21,46 (2,431)	-1,177	0,244
Consumo di alcol (unità alcoliche per settimane)	1,11 (1,340)	1,97 (2,404)	1,656	0,103
Sonno (ore a notte)	7,30 (0,973)	7,11 (0,67)	-0,855	0,396

Tab. 3.3 Variabili sociodemografiche e abitudini di vita dei partecipanti; Test *t* a campioni indipendenti. (BMI=Body Mass Index – indice di massa corporea)

3.2.2 Strumenti

Innanzitutto, per indagare la presenza dei sintomi depressivi è stato utilizzato il *Beck Depression Inventory, seconda edizione* (BDI-II; Beck et al., 1996). Si tratta di un questionario self-report che consta di 21 item per rilevare la gravità della depressione in adulti e adolescenti dall'età di 13 anni in poi. Si basa sui criteri per la diagnosi dei disturbi depressivi, elencati nella quarta versione del Manuale Statistico e Diagnostico

dei Disturbi Mentali (DSM-IV), come mostrano gli item “*Perdo interesse nelle cose che solitamente mi piacciono*”, “*Mi sento senza speranza riguardo al futuro*”, “*Mi sento triste tutto il tempo*” (American Psychiatric Association, 1994).

Per questo motivo, gli item compresi tra la domanda numero 1 e la domanda numero 13 confluiscono nella sottoscala cognitivo-affettiva, come “*Ho difficoltà a concentrarmi o a prendere decisioni*”, “*Mi sento del tutto inutile*” (BDI-II cognitive), i restanti item sono invece raggruppati nella sottoscala dei sintomi somatici e prestazionali, come ad esempio “*Mi sento più stanco del solito*” (BDI-II somatic). Il soggetto attribuisce a ogni item un punteggio da 0 a 3. Un punteggio complessivo pari o superiore a 12 può assumere un significato clinico, sebbene non sia sufficiente, da solo, a formulare una psicodiagnosi di depressione (Ghisi et al., 2006).

Poiché la sintomatologia depressiva è spesso associata a quella ansiosa, nella batteria valutativa di screening della nostra ricerca è stato impiegato anche il *Beck Anxiety Inventory* (BAI; Beck et al., 1988). Si tratta di un questionario self-report composto da 21 items al fine di valutare la presenza di una sintomatologia ansiosa attraverso item come “*Ho paura di perdere il controllo*”, “*Sento una sensazione di oppressione al petto*”. Un punteggio superiore a 7 può essere indicativo di un significato clinico (Sica et al., 2006).

Inoltre, in questa fase di screening sono state valutate anche le abilità enterocettive autoriportate, indagando il livello di consapevolezza corporea attraverso il *Questionario di Percezione Corporea* (in inglese *Body Perception Questionnaire-22*, BPQ-22; Porges, 1993). Il questionario è composto da 22 item al fine di misurare la capacità soggettiva di percepire gli stati corporei (ovvero, la consapevolezza enterocettiva) e la reattività del SNA allo stress, come mostrano gli item “*Ho difficoltà a rilassarmi a causa di tensioni fisiche che percepisco nel mio corpo*”, “*Mi accorgo facilmente di quando il mio cuore batte più velocemente del normale*”, “*Mi sento sudare più del normale quando sono nervoso o ansioso*”, “*Quando sono stressato, avverto un aumento del battito cardiaco*”.

Le risposte vengono raccolte su una scala a tre punti (da 1 = mai a 3 = spesso). Il questionario è articolato in tre sottoscale: la sottoscala della consapevolezza corporea

(BOA; punteggi compresi tra 7 e 21), la sottoscala della reattività sopradiaframmatica (SUP; punteggi compresi tra 8 e 24) e la sottoscala della reattività sottodiaframmatica (SUB; punteggi compresi tra 7 e 21). Punteggi più elevati nella sottoscala BOA indicano una maggiore consapevolezza dei segnali corporei interni (ovvero, una sensibilità enterocettiva elevata), mentre punteggi più alti nelle sottoscale SUP e SUB suggeriscono una reattività percepita più intensa del sistema nervoso viscerale sugli organi sopradiaframmatici e sottodiaframmatici.

All'interno della batteria valutativa è stata inclusa anche la *Scala delle Difficoltà nella Regolazione Emotiva* (in inglese *Difficulties in Emotion Regulation Scale (DERS)*; Gross & Gross, 2004). Si tratta di un questionario di autovalutazione che include 36 item, progettato per valutare le difficoltà nella regolazione delle emozioni che una persona ha sperimentato durante l'ultima settimana, come mostrano gli item “*Non riesco a controllare le mie emozioni quando sono arrabbiato*”, “*Mi sento sopraffatto dalle mie emozioni*”, “*Ho difficoltà a capire perché mi sento in un certo modo*”.

Gli item sono valutati su una scala Likert a 5 punti (da 1 = "per niente vero" a 5 = "molto vero"). I punteggi per le diverse sottoscale della DERS sono determinati sommando i punteggi degli item rilevanti per ciascuna sottoscala. I punteggi totali possono variare da 36 a 180, con punteggi più elevati che indicano maggiori difficoltà nella regolazione emotiva.

Infine, è stata utilizzata anche la Structured Clinical Interview for DSM-5 Clinical Version (SCID-5-CV) (First, Williams, Karg & Spitzer, 2017), la quale si configura come uno strumento diagnostico strutturato progettato per valutare la presenza di disturbi mentali secondo il DSM. Questa intervista è composta da una serie di domande e sezioni specifiche che coprono vari disturbi e aree diagnostiche, articolandosi in diverse sezioni diagnostiche. Nel nostro studio è stata utilizzata la versione italiana del modulo A della SCID-5-CV, dedicata ai disturbi dell'umore volte a indagare nel dettaglio, il disturbo depressivo maggiore, disturbo depressivo persistente o disturbo bipolare.

Durante l'intervista, i clinici seguono un protocollo standardizzato che include domande mirate a valutare i segni e la sintomatologia depressiva presentata dai partecipanti. Le

risposte vengono valutate su una scala che riflette la frequenza e la gravità dei sintomi, assegnando un punto ogni volta che il partecipante concorda con l'affermazione della domanda posta, altrimenti si assegna 0, facilitando una diagnosi differenziale accurata. Punteggi più elevati all'interno della sezione indicano una maggiore corrispondenza con i criteri diagnostici per quel disturbo in esame.

3.2.3 Compiti per valutare l'accuratezza enterocettiva

In conformità con la procedura descritta da Garfinkel et al. (2015), l'accuratezza enterocettiva è stata valutata utilizzando due compiti distinti: il compito di tracciamento del battito cardiaco (HTT; Schandry, 1981) e il compito di discriminazione del battito cardiaco (HDT; Katkin et al., 1983).

Nel compito HTT, ai partecipanti è stato richiesto di contare mentalmente ogni battito cardiaco percepito durante un intervallo di tempo determinato, evitando strategie corporee come l'aumento della tensione muscolare, la modifica del ritmo respiratorio, o la verifica del polso sull'arteria radiale o sulla vena giugulare interna (Schandry, 1981). Questo compito è stato somministrato tre volte con intervalli di tempo variabili di 25, 35 e 45 secondi, presentati in ordine casuale. Per ciascuna prova, è stato calcolato un punteggio di accuratezza, e i punteggi delle tre prove sono stati mediati (Hart et al., 2013).

Nel compito HDT, ai partecipanti è stata presentata una sequenza di toni acustici associati al loro battito cardiaco. L'obiettivo del partecipante era di discriminare se i toni erano sincronizzati o asincroni rispetto al ritmo cardiaco. Il compito comprendeva 20 prove di 10 secondi ciascuna, in cui i toni acustici, attivati dal battito cardiaco del partecipante, duravano 100 ms a 440 Hz. Nella condizione sincronica (10 prove), i toni erano emessi 250 ms dopo l'onda R dell'ECG. Nella condizione asincrona (10 prove), è stato introdotto un ritardo di 300 ms, risultando in un intervallo di 550 ms tra l'onda R e i toni acustici. Gli intervalli tra l'onda R e i toni acustici nelle condizioni sincronica (250 ms) e asincrona (550 ms) rappresentano rispettivamente i livelli massimo e minimo di sincronizzazione (Wiens & Palmer, 2001). È importante notare che, sia nella condizione sincronica che in quella asincrona, i toni erano presentati alla stessa frequenza (sia

sincronizzati con il battito cardiaco che spostati temporalmente), impedendo ai partecipanti di utilizzare il ritmo dei toni o la conoscenza del proprio battito cardiaco per guidare le loro risposte.

3.2.4 Indici psicofisiologici

La raccolta dei dati ha previsto la registrazione degli indici psicofisiologici tramite l'ECG, tecnica che ha permesso di stimare la HR e alcuni indici di HRV.

La registrazione elettrocardiografica (ECG) è stata effettuata utilizzando tre elettrodi monouso in argento-cloruro d'argento (Ag/AgCl), posizionati secondo la configurazione della derivazione II di Einthoven (**figura 3.1**): un elettrodo negativo è stato collocato sotto la clavicola destra, uno elettrodo di riferimento (*ground*) è stato posto sotto la clavicola sinistra, e uno elettrodo positivo è stato situato al livello del quinto spazio intercostale sinistro (Pennisi & Sarlo, 1998).

Il posizionamento degli elettrodi è stato preceduto dalla procedura di pulizia tramite una soluzione alcolica e di dermoabrasione con apposita pasta secondo le linee guida (Task Force, 1996).

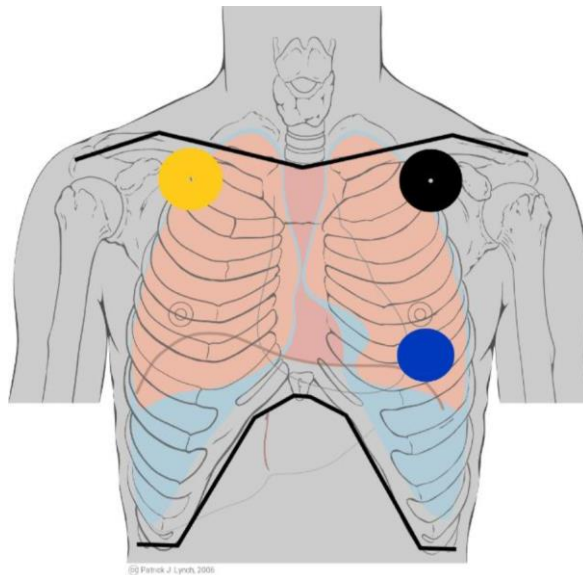


Figura 3.1 posizionamento elettrodi in seconda derivazione del triangolo di Einthoven (adattamento Lynch, 2006).

Il segnale ECG è stato campionato a 256 Hz e filtrato (1-100 Hz). La sua registrazione è stata pianificata e controllata visivamente utilizzando la strumentazione ProComp Infinity e il software BioGraph Infinity della Thought Technology LTD (Montreal West, QC, Canada).

Gli artefatti (ad esempio, battiti ectopici, artefatti da movimento) sono stati successivamente corretti mediante un metodo di interpolazione cubica a tratti (PRM#InterpRate, 4 Hz), per generare valori mancanti o corrotti negli intervalli normali (NN). Le serie di intervalli tra battiti sono state ottenute utilizzando il rilevamento del picco R e la frequenza cardiaca media (HR) è stata calcolata utilizzando il software di analisi Kubios HRV Premium 3.3.1 (Matlab, Kupio, Finlandia).

Attraverso l'applicazione dell'ECG, e in particolare attraverso l'analisi dell'indice *Event-Related Respiratory*, è stato possibile stimare anche il ritmo respiratorio, come suggerito da Wilson e Somers (2011).

Poiché questo lavoro di tesi è parte di un progetto più ampio volto a indagare anche i correlati neurali della percezione viscerale e la relazione tra depressione, l'attività cardiaca e attività cerebrale, è stata misurata anche l'attività centrale attraverso l'EEG utilizzando una cuffia elastica dotata di 32 sensori, che in questo elaborato non è stata analizzata.

3.2.5 Compito di Biofeedback

Il training di biofeedback HR prevedeva di incrementare o decrementare la frequenza cardiaca rispetto al valore rilevato durante la baseline con o senza la presenza di un feedback visivo. Il disegno sperimentale è misto con fattori between il gruppo che distingue tra disforici e controlli (disforici e controlli) e 2x2 fattori within, nello specifico il fattore feedback (presente vs assente: WITH vs WITHOUT Feedback) e direzione della modificazione della HR (aumentare vs diminuire: ABOVE vs BELOW threshold). Questo ha dato luogo a quattro condizioni:

- 1) Aumentare la HR con l'ausilio del feedback (HR-ABOVE threshold WITH feedback),
- 2) Diminuire la HR con l'ausilio del feedback (HR-BELOW threshold WITH feedback),
- 3) Aumentare la HR senza il feedback (HR-ABOVE threshold WITHOUT feedback),
- 4) Diminuire la HR senza il feedback (HR-BELOW threshold WITHOUT feedback) (**figura 3.2**).

Ciascuna condizione aveva una durata di 6,15 minuti ed è stata presentata in modo randomizzato ai partecipanti.

Quando il feedback era presente consisteva in una sfera blu, il cui movimento rifletteva direttamente le variazioni della HR del partecipante. Quindi il partecipante doveva far salire (incrementare: HR-ABOVE threshold) o scendere (abbassare: HR-BELOW threshold) la sfera blu sullo schermo, seguendo la direzione di una freccia rappresentata sullo schermo del computer. Il feedback è stato fornito ai partecipanti utilizzando gli stessi strumenti utilizzati per la valutazione psicofisiologica, su un display per PC da 15 pollici posizionato di fronte a loro a una distanza di 50 cm.

Quando il feedback non era presente, il partecipante doveva incrementare o abbassare la propria HR, seguendo la direzione di una freccia rappresentata sullo schermo del computer, senza fare affidamento sul feedback visivo.

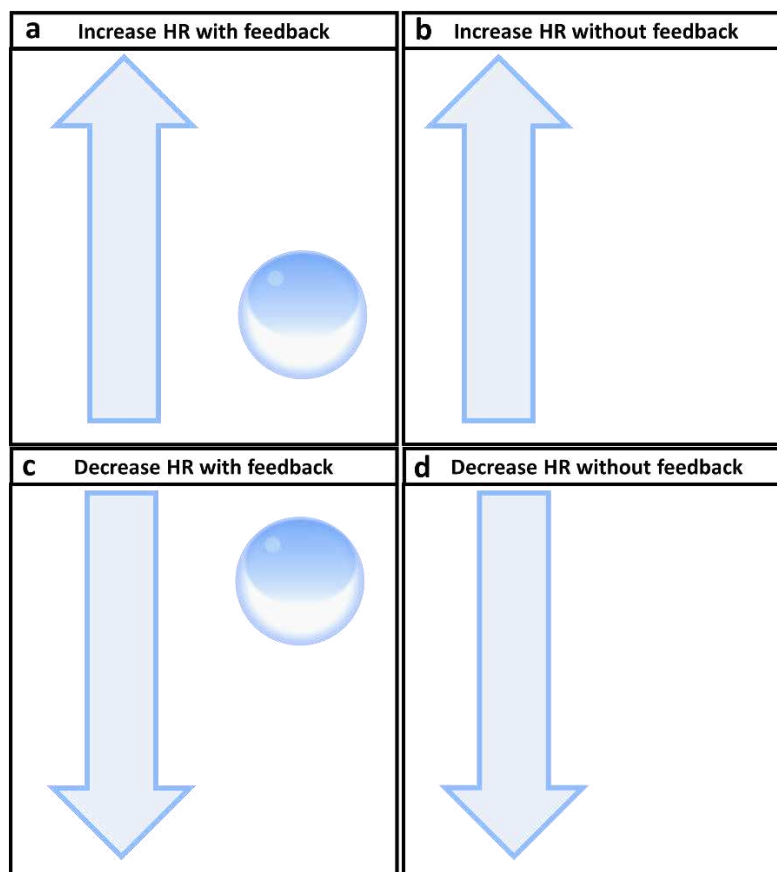


Figura 3.2: diverse scene che i partecipanti hanno visto sullo schermo del computer nel laboratorio di psicofisiologia in base alle diverse condizioni del compito.

3.3 Procedura

Prima della sessione sperimentale, i partecipanti sono stati invitati a completare online la batteria dei questionari valutativi, la quale includeva: il BDI-2 (Beck et al., 1996; versione italiana di Ghisi et al., 2006), il BPQ-22 (Porges, 1993; adattamento italiano di Poli et al., 2021), il BAI (Beck et al., 1988; adattamento italiano di Sica et al., 2006) e la DERS (Gross & Gross, 2004).

Quindi, i partecipanti si sono recati nel laboratorio di psicofisiologia dell'Università degli Studi di Padova, dove una figura abilitata alla professione di psicologo ha somministrato la Structured Clinical Interview for DSM-5 Clinical Version (SCID-5-CV) (First, Williams, Karg & Spitzer, 2017) per valutare la presenza di disforia.

I partecipanti con un punteggio BDI-2 ≥ 12 e almeno due sintomi depressivi attuali, presenti da almeno due settimane, ma che non soddisfacevano i criteri diagnostici per depressione maggiore, distimia o disturbo bipolare, sono stati inseriti nel gruppo disforico. Tuttavia, si è prestata particolare attenzione anche ai punteggi borderline (ad esempio, un punteggio di 9) e ai risultati della SCID, poiché in alcuni casi erano trascorse settimane tra la compilazione del BDI-2 e la somministrazione della SCID in laboratorio. Quest'ultima ha permesso una valutazione più approfondita dei segni e della sintomatologia depressiva presentata dai partecipanti, identificando eventuali variazioni o conferme del quadro clinico nel tempo. Questa combinazione di misurazioni ha consentito una categorizzazione più precisa nei rispettivi gruppi, integrando i dati raccolti inizialmente con l'analisi dettagliata della SCID.

Dopo la valutazione attraverso la SCID, i soggetti sono stati invitati a sedere su una poltrona, e quindi hanno svolto, in un primo momento, i compiti di enterocezione (HDT e HTT), presentati e guidati da uno sperimentatore che restava nella stanza sperimentale con il partecipante, al fine di prendere accuratamente nota dei risultati relativi alle prove enterocettive. I due compiti avevano una durata totale di circa 10 minuti.

Successivamente, i partecipanti sono stati invitati a rimanere a riposo per i primi cinque minuti durante la registrazione della baseline, al fine di registrare i valori della HR di base, la quale è servita poi come soglia di riferimento per il compito successivo.

Dopo questa fase, è iniziato il compito di autoregolazione della frequenza cardiaca tramite compiti di biofeedback HR. I partecipanti hanno eseguito in totale 4 trial di biofeedback HR in cui dovevano incrementare o diminuire la propria HR, seguendo o

meno, a seconda della condizione, il feedback visivo proposto. Il compito di biofeedback HR aveva una durata di circa 30 minuti.

Al termine del compito, è stata condotta una breve sessione di debriefing per ripristinare le condizioni psicofisiologiche dei partecipanti, discutendo delle strategie utilizzate durante il processo di autoregolazione.

3.4 Pre-processing e analisi statistiche

Per ciò che concerne l'analisi dei dati psicofisiologici, il dato ECG è stato esportato con campionamento a 256 Hz e analizzato con il software Kubios HRV Premium 3.3.1 (Matlab, Kupio, Finlandia), al fine di individuare e rimuovere i possibili artefatti. Attraverso l'uso di questo software che rileva l'onda R ad ogni ciclo cardiaco, è stato possibile calcolare ed estrarre una serie di intervalli inter-battito (IBI). Questo ha permesso di ottenere diversi parametri della HRV. In particolare, sono stati calcolati alcuni indici nel dominio del tempo come: la media della HR che corrisponde al valore medio dei battiti cardiaci al minuto (bpm), fornisce una visione d'insieme sull'equilibrio del SNA; l'RMSSD, che rappresenta la radice quadrata della media delle differenze al quadrato tra IBI adiacenti, e riflette l'attività del tono vagale sul cuore calcolata in millisecondi (ms); l'SDNN, ossia la deviazione standard degli IBI e rappresenta la variabilità complessiva della HRV, cioè l'attività generale del SNA (vedi **figura 3.3**).

$$\text{RMSSD} = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^{N-1} (RR_{i+1} - RR_i)^2}$$

$$\text{SDNN} = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^N (RR_i - \overline{RR})^2} \quad (\overline{RR} = \text{mean of RR intervals})$$

Figura 3.3: formule matematiche usate per ricavare gli indici RMSSD e SDNN

Inoltre, partendo dall'analisi spettrale dell'intervallo tra IBI, sono stati calcolati anche alcuni indici nel dominio delle frequenze, come: la potenza di VLF, misurata nell'intervallo di frequenze 0,003–0,04 Hz, è stata interpretata come l'indice che più riflette l'attività simpatica di origine vascolare ma è influenzata anche da vari fattori tra cui i ritmi circadiani, e meccanismi di termoregolazione; la potenza di LF, misurata

nell'intervallo di frequenze 0,04–0,15 Hz, riflette la combinazione dell'attività simpatico e parasimpatico e la potenza di HF, misurata nell'intervallo di frequenze 0,15–0,4 Hz che riflette in maniera affidabile l'attività parasimpatica sul cuore (Task Force, 1996).

Informazioni relative alla respirazione sono state derivate dall'indice Event-Related Respiratory che rappresenta un correlato della frequenza respiratoria.

Infine, sono stati derivati i parametri dal Poincaré plot¹¹: la variabilità a breve termine (*SD1*) che rappresenta le variazioni veloci nel ritmo cardiaco, principalmente influenzate dal sistema nervoso parasimpatico; la variabilità a lungo termine (*SD2*) che rappresenta la stabilità generale del ritmo cardiaco su periodi più lunghi, influenzato da entrambi i sistemi nervosi simpatico e parasimpatico. Successivamente, è stato analizzato il rapporto tra *SD1* e *SD2* (*SD1/SD2*) per fornire ulteriori informazioni sulla dinamica del ritmo cardiaco e sul bilanciamento tra l'attività simpatica e quella parasimpatica (Task Force, 1996).

Dopo ogni sessione di biofeedback, è stata analizzata la capacità di ogni partecipante di raggiungere la soglia prefissata e di mantenersi, autoregolando la propria HR secondo le specifiche richieste del compito.

Per stimare la prestazione ai compiti di biofeedback HR, è stato calcolato un indice di performance che riflette il tempo in percentuale in cui i partecipanti sono riusciti a modulare la HR nella direzione desiderata (essere sopra soglia nella condizione HR-ABOVE threshold, essere sottosoglia nella condizione HR-BELOW threshold).

Per tutte le analisi statistiche è stato considerato significativo un *p-value* <0.05 e per tutte è stato utilizzato il software “*Jamovi 2.4.8.0*”.

Per verificare che i due campioni fossero pareggiati, i due gruppi sono stati confrontati per le variabili sociodemografiche comportamentali e psicologiche (*età, scolarità, sesso, BMI, alcol, fumo, BDI-2, DERS, BAI, BPQ*) attraverso t-test a campioni indipendenti e χ^2 (Tab 3.3, Tab 3.4).

¹¹ diagramma che rappresenta la relazione tra due battiti cardiaci consecutivi. Ogni punto nel grafico corrisponde a un intervallo di tempo tra due battiti successivi (IBI - Inter-Beat Interval), con l'intervallo attuale (IBIn_{nm}) sull'asse delle ascisse e il successivo (IBIn+1_{n+1}) sull'asse delle ordinate.

Per valutare la prima ipotesi, cioè quella secondo cui i disforici mostrano ridotte abilità enterocettive sono state condotti una serie di t-test a campioni indipendenti sui punteggi ai compiti HTT, HDT e al questionario BPQ. Inoltre, al fine di approfondire gli effetti della sintomatologia depressiva cognitiva e somatica, di quella ansiosa e della disregolazione emozionale sono stati condotti due modelli di regressione lineare che avevano come predittori le sottoscale ai questionari BDI-2, BAI e DERS, che sono risultati statisticamente diversi tra i due gruppi e come variabili dipendenti rispettivamente la prestazione ai compiti HDT e HTT.

Per valutare la seconda ipotesi, cioè quella secondo cui i disforici mostrano una ridotta HRV e un ridotto tono vagale (indagato con gli indici RMSS, HF e PNS) sono state condotti una serie di t-test a campioni indipendenti. Per approfondire ulteriormente la relazione tra la sintomatologia depressiva cognitiva e somatica sul tono vagale, è stato condotto un modello di regressione lineare con variabile dipendente l'attività HF, come predittori le sottoscale del BDI-2 e controllando per la sintomatologia ansiosa (BAI), poiché sappiamo essere strettamente associata alla sintomatologia depressiva.

Per valutare la terza ipotesi, cioè quella secondo cui i disforici mostrano una ridotta capacità di autoregolazione (indagata attraverso i compiti di Biofeedback HR) sono state condotte due ANOVA e misure ripetute con disegno sperimentale misto sulle variabili riguardanti la prestazione nel modulare la HR e sull'attività HF. Nello specifico, i fattori within subject, includevano i fattori presente vs assente: WITH vs WITHOUT Feedback, e direzione della modificazione della HR (aumentare vs diminuire: ABOVE vs BELOW threshold), invece, il fattore between subject includeva il gruppo (DIS o CONT).

Per valutare la quarta ipotesi, ossia quella secondo cui l'attività parasimpatica influenzi direttamente la prestazione ai compiti di enteroccezione e ai compiti di autoregolazione psicofisiologica, è stata condotta una matrice di correlazione tra gli indici vagali (HF, PNS, RMSSD, S1/S2), gli indici relativi ai compiti enterocettivi (HDT e HTT) e gli indici di prestazione relativi ai compiti di biofeedback HR nelle quattro condizioni (HR-

ABOVE threshold WITH feedback, HR-ABOVE threshold WITHOUT feedback, HR-BELOW threshold WITH feedback, HR-BELOW threshold WITHOUT feedback).

3.5 Risultati

Dall'analisi delle variabili sociodemografiche e comportamentali (*età, sesso, BMI, alcol, fumo, sonno*) non emergono differenze significative tra i gruppi (tutti i $p > 0,05$; vedi **Tab 3.3**), suggerendo che i due gruppi siano comparabili.

Dalle analisi sui punteggi ai questionari (*BDI-2, DERS, BAI*) si evince che i due gruppi differiscono significativamente nella media dei punteggi al BDI-2 ($t = -5,526, p < 0,001$). Come atteso, gli studenti disforici mostrano livelli di sintomatologia depressiva più elevati rispetto ai controlli (vedi **Tab 3.4**). Tale effetto sembra essere più forte a livello di sintomatologia somatica rispetto a quella cognitiva (in **Tab 3.4**: BDI COGN $t = -3,472$; BDI SOM $t = -3,192$).

Inoltre, dai risultati emersi dalla compilazione del BAI, il gruppo dei disforici mostra livelli di ansia più elevati rispetto al gruppo dei controlli ($t = -5,096; p < 0,001$), evidenziando una forte presenza di sintomatologia ansiosa.

Dalle analisi sul questionario DERS emergono differenze significative per tutte le sottoscale ad eccezione della sottoscala "Ridotta autoconsapevolezza" ($p = 0,710$), indicando che il gruppo disforico ha generalmente più difficoltà nella regolazione emotiva rispetto al gruppo di controllo, ma che non emergano differenze invece per ciò che concerne l'autoconsapevolezza delle emozioni.

Per quanto riguarda gli aspetti di enterocezione, dai risultati emersi ai punteggi del BPQ, non risultano differenze significative tra il gruppo disforici e il gruppo controlli per ciò che concerne la sensibilità enterocettiva. Questo risultato sembra essere coerente con i risultati emersi dalle analisi dei compiti che valutano l'abilità enterocettiva. Infatti, dai confronti non emerge alcuna differenza significativa tra i due gruppi in esame nei due compiti di accuratezza enterocettiva (HDT e HTT). È da notare che al compito HTT i disforici presentano una prestazione minore (68%) rispetto ai controlli (71%) nell'accuratezza enterocettiva, nonostante non statisticamente significativa.

Variabili	Gruppo Disforici	Gruppo Controllo	<i>t</i>	<i>p</i>
	N = 27 M (DS)	N = 33 M (DS)		
Beck Depression Inventory-II (BDI-II)				
Somatico	6,15 (3,97)	3,21 (3,16)	-3,192	0,002
Cognitivo	4,78 (3,50)	2,12 (2,41)	-3,472	< 0,001
Totale	15,15 (8,42)	5,33 (5,22)	-5,526	< 0,001
Body Perception Questionnaire (BPQ)				
BOA	13,52 (3,97)	13,03 (4,50)	-0,440	0,661
SUP	10,33 (2,27)	9,36 (2,32)	-1,628	0,109
BOA/SUB	12,67 (3,31)	11,42 (3,84)	-1,326	0,190
Beck Anxiety Inventory (BAI)	29,52 (23,81)	7,58 (6,20)	-5,096	< 0,001
Difficulties in Emotion Regulation Scale (DERS)				
Ridotta autoconsapevolezza	5,74 (2,71)	5,45 (3,13)	-0,374	0,710
Mancanza di controllo	17,04 (5,28)	13,18 (5,26)	-2,818	0,007
Difficoltà nel riconoscimento	14,15 (4,31)	11,58 (4,35)	-2,287	0,026
Mancanza di fiducia	23,63 (6,83)	18,85 (4,47)	-3,260	0,002
Difficoltà nella distrazione	18,37 (3,32)	15,36 (4,34)	-2,961	0,004
Mancanza di accettazione	18,11 (7,10)	13,70 (6,27)	-2,557	0,013
Totale	105,70 (23,94)	85,64 (19,72)	-3,562	< 0,001
Heartbeat Discrimination Task (HDT)	55,37 (16,17)	54,50 (16,52)	-0,201	0,842
Heartbeat Tracking Task (HTT)	68,20 (17,9)	70,70 (18,30)	0,509	0,613
Biofeedback HR				
HR-ABOVE threshold WITH Feedback	56,99 (24,4)	71,64 (20,9)	2,508	0,015
HR-ABOVE threshold WITHOUT Feedback	58,06 (19,6)	63,27 (24,2)	0,902	0,371
HR-BELOW threshold WITH Feedback	43,43 (15,5)	41,42 (20,5)	-0,420	0,676
HR-BELOW threshold WITHOUT Feedback	42,71 (21,8)	44,39 (18,0)	0,327	0,745
Indici HRV				
PNS	-0,35 (1,02)	0,05 (1,22)	1,359	0,179
SNS	0,55 (0,99)	0,28 (1,60)	-0,749	0,457

SDNN (ms)	49,55 (23,85)	52,94 (18,19)	0,624	0,535
HR (bpm)	72,69 (9,23)	72,09 (12,93)	-0,202	0,840
RMSSD (ms)	43,34 (26,35)	53,17 (21,67)	1,585	0,118
VLF (log[ms ²])	4,75 (0,68)	4,96 (1,00)	0,927	0,358
LF (log[ms ²])	6,96 (0,89)	7,11 (1,01)	0,619	0,538
HF (log[ms ²])	6,34 (1,06)	6,83 (0,90)	1,924	0,059
SD2/SD1	2,18 (0,63)	1,80 (0,55)	-2,527	0,014
EDR (Hz)	0,26 (0,06)	0,25 (0,06)	-0,407	0,685

Tab 3.4= tabella descrittiva dei punteggi ottenuti ai questionari, dei risultati emersi durante lo svolgimento dei compiti di enterocezione, dei risultati ottenuti ai compiti di autoregolazione psicofisiologica tramite biofeedback e descrizione dei parametri psicofisiologici registrati nei due gruppi disforici e controlli; Test t a campioni indipendenti.

Inoltre, per indagare se l'accuratezza enterocettiva, fosse influenzata da fattori psicologici, è stato utilizzato un modello di regressione lineare. Dai risultati è emerso che la prestazione al compito HDT sia influenzato dalle due sottoscale DERS "ridotta autoconsapevolezza" ($t = -2.1434$, $p = 0.038$) e "mancanza di accettazione" ($t = -2.3348$; $p = 0.024$), suggerendo una correlazione inversa tale per cui a una più ridotta autoconsapevolezza delle proprie emozioni e mancanza di accettazione delle proprie emozioni si associno ad una minor capacità di discriminare il proprio battito cardiaco e quindi a minore accuratezza enterocettiva.

Nessun predittore risulta significativamente associato alla prestazione al compito HTT, emerge solo una associazione marginalmente significativa con la variabile mancanza di accettazione ($t = -1.7527$; $p = 0.087$).

<i>Variabile dipendente – prestazione al compito HTT</i>	t	p
Predittori		
Intercetta ^a	3,1329	0,003
BPQ BOA	0,2849	0,777
BPQ SUP	-1,4987	0,141
DERS ridotta autoconsapevolezza	-0,2311	0,818
DERS difficoltà nel riconoscimento	0,8415	0,405
DERS mancanza di controllo	0,1058	0,916

DERS mancanza di fiducia	0,6582	0,514
DERS difficoltà nella distrazione	0,6416	0,525
DERS mancanza di accettazione	-1,7527	0,087
BDI SOM	-0,4242	0,674
BDI COGN	0,9529	0,346
BAI	-0,0335	0,973
Gruppo: controlli-disforici	0,4658	0,644
Sesso: M-F	0,9166	0,364
<i>Variabile dipendente – prestazione al compito HDT</i>		
	t	p
<i>Predittori</i>		
Intercettare ^a	4,1604	<,001
BPQ BOA	0,1520	0,880
BPQ SUP	-1,2990	0,201
DERS ridotta autoconsapevolezza	-2,1434	0,038
DERS difficoltà nel riconoscimento	0,2358	0,815
DERS mancanza di controllo	1,4662	0,150
DERS mancanza di fiducia	0,7101	0,481
DERS difficoltà nella distrazione	-0,9928	0,326
DERS mancanza di accettazione	-2,3348	0,024
BDI SOM	0,7338	0,467
BDI COGN	0,7478	0,459
BAI	0,3922	0,697
Gruppo: controlli-disforici	-0,0893	0,929
Sesso: M-F	1,7573	0,086

Tab 3.5: dati relativi ai modelli di regressione lineare attuati sui coefficienti HDT e HTT, i quali rappresentano i compiti di accuratezza enterocettiva, utilizzando come predittori i questionari psicologici presi in esame e ponendo come fattori le variabili “Gruppo” e “Sesso”; ^a Rappresenta il livello di riferimento.

Riguardo la seconda ipotesi, cioè che i disforici mostrano una ridotta HRV e un minor tono vagale, dai risultati emerge che i disforici hanno maggiore rapporto SD2/SD1 ($t = -2,527$; $p = 0.014$) e l'indice HF risulta minore, anche se il risultato è marginalmente significativo ($t = 1,924$; $p = 0,059$). Questi dati suggeriscono che la sintomatologia

depressiva subclinica potrebbe avere un impatto nell'equilibrio autonomo associandosi ad un ridotto tono vagale (vedi **Tab. 3.4**).

Per approfondire il ruolo della sintomatologia depressiva e delle sue componenti cognitiva e somatica sull'attività HF, è stata applicato un modello di regressione lineare controllando per la sintomatologia ansiosa (BAI) (**Tab 3.6**).

Misure di Adattamento del Modello		Coefficienti del Modello - HF (log[ms ²])				
R	R ²	Predittore	Stima β	Errore standard	t	p
0,427	0,183	Intercetta ^a	6,4631	0,2931	22,054	<.001
		Gruppo				
		DISF – CONT	-0,6021	0,3125	-1,927	0,059
		BDI SOM	0,0941	0,0403	2,338	0,023
		BDI COGN	-0,0389	0,0550	-0,706	0,483

Tab 3.6: modello di regressione lineare per indagare l'effetto della sintomatologia depressiva sull'attività HF.

I risultati mostrano che l'attività HF sia influenzata dalla presenza della sintomatologia depressiva somatica, la quale si associa ad una riduzione dell'attività vagale ($t= 2,338$; $p= 0,023$): una maggiore presenza di sintomi depressivi somatici è associata a un incremento significativo dell'attività HF.

Per quanto riguarda la terza ipotesi, cioè che i disforici mostrano una ridotta capacità di autoregolazione cardiaca è emerso che gli studenti disforici siano tendenzialmente meno efficienti nell'incrementare la HR rispetto ai controlli quando il feedback è presente (vedi **Tab 3.4**) ($p= 0,015$). Dunque, la sintomatologia depressiva subclinica potrebbe impattare negativamente sulla capacità di autoregolazione corporea.

Dall'ANOVA a misure ripetute emerge un effetto principale sulla direzione, che suggerisce come la direzione del modulare la propria HR (aumentare o diminuire) nei compiti di biofeedback HR abbia un'influenza significativa sulla performance (**figura 3.4**), mostrando che quest'ultima risulti diversa quando i partecipanti aumentano o diminuiscono la propria HR.

Ciò risulta essere indipendente dalla presenza o assenza del feedback e indipendentemente dal gruppo di appartenenza ($F= 23,934$, $p= < 0,001$; $\eta^2p= 0,292$).

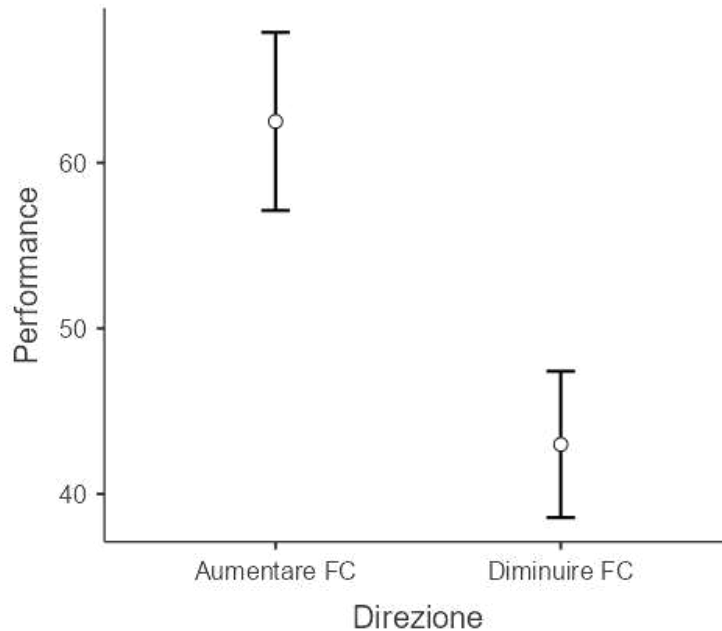


Figura 3.4: grafico delle medie marginali stimate relativo a come la performance cambi a seconda della direzione nel modulare la HR nei compiti di biofeedback.

Tuttavia, non si riscontrano differenze significative per ciò che concerne l'importanza del feedback visivo ($p = 0,447$). Inoltre, non c'è una differenza statisticamente significativa tra i disforici e i controlli in termini di performance ($p = 0,095$).

Infine, è emersa una triplice interazione significativa tra direzione, feedback e gruppo (Direzione * Feedback * Gruppo: $F = 4,637$, $p = 0,035$, $\eta^2p = 0,074$).

Questa triplice interazione è stata ulteriormente analizzata attraverso dei test post-hoc (correzione Tukey), in cui sono emerse alcune differenze statisticamente significative ($p \leq 0,032$) unicamente nei confronti relativi all'aumentare e diminuire la propria HR; invece, tutti gli altri confronti non risultano statisticamente significativi ($p \geq 0,055$) (**figura 3.5**). Questi risultati suggeriscono che la tripla interazione sia spiegata dall'effetto principale direzione per cui tutti i partecipanti erano più efficaci nell'incrementare la HR piuttosto che nel ridurre la HR.

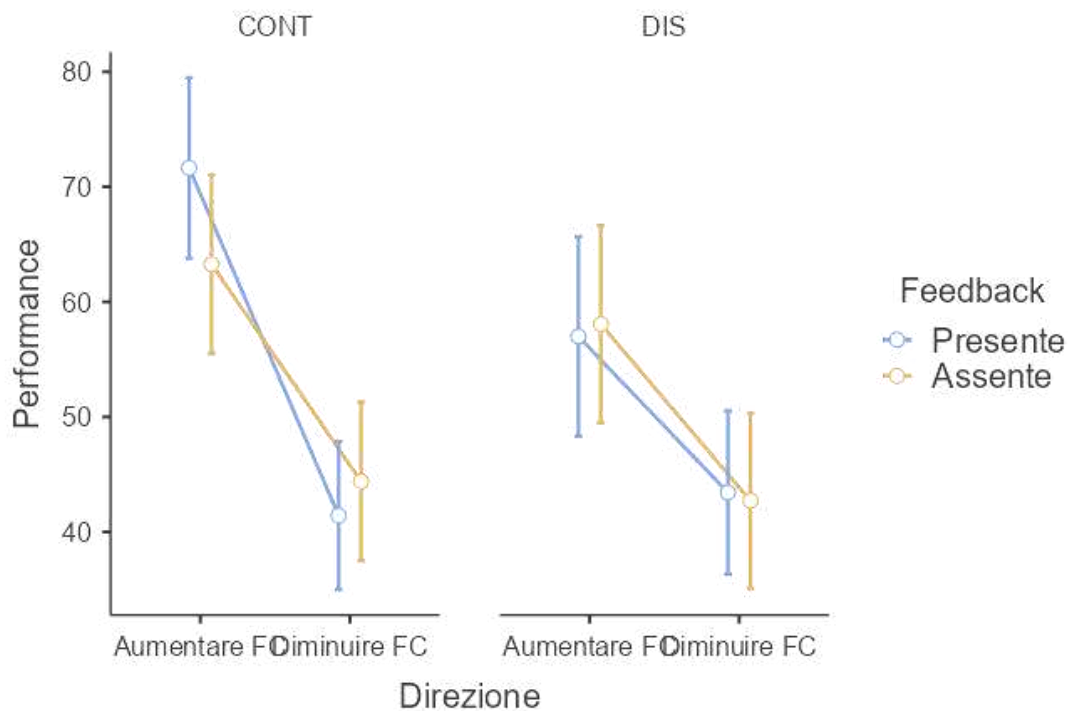


Figura 3.5: grafico delle medie marginali stimate relativo all'interazione direzione*feedback*gruppo. A sinistra sono rappresentati i controlli e a destra i disforici. La condizione del feedback presente è rappresentata in azzurro, la condizione del feedback assente è rappresentato in giallo.

Dall'ANOVA a misure ripetute sull'attività HF, emerge un effetto principale della direzione ($F = 71,50, p \leq 0,001; \eta^2p = 0,552$) indipendentemente dal gruppo di appartenenza. Questo effetto suggerisce come durante l'incremento della HR ci sia stata una riduzione del tono vagale (come evidenziato da una riduzione delle HF), mentre durante il compito diminuire la HR ci sia stato un minimo incremento del tono vagale. Tuttavia, non emerge un effetto del feedback ($p = 0,784$). Inoltre, non c'è un effetto del gruppo ($p = 0,299$). Infine, nessun'altra interazione è risultata statisticamente significativa ($p \geq 0,134$) (**figura 3.6**).

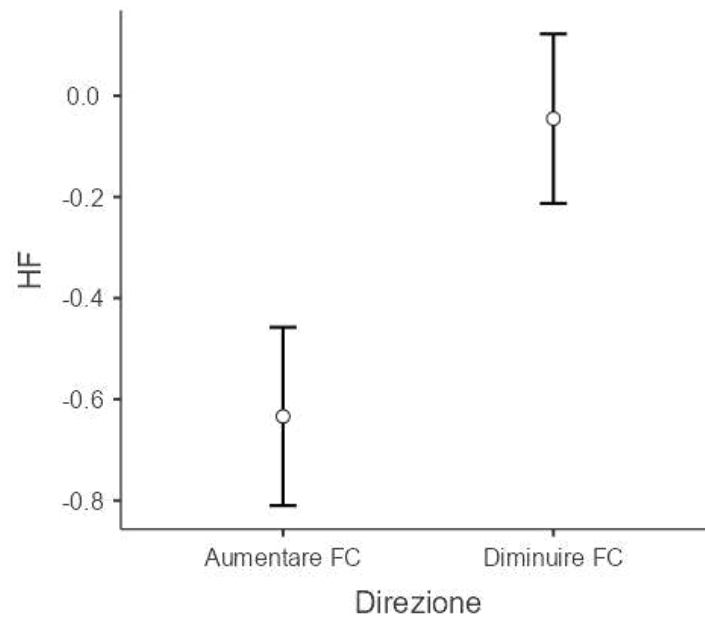
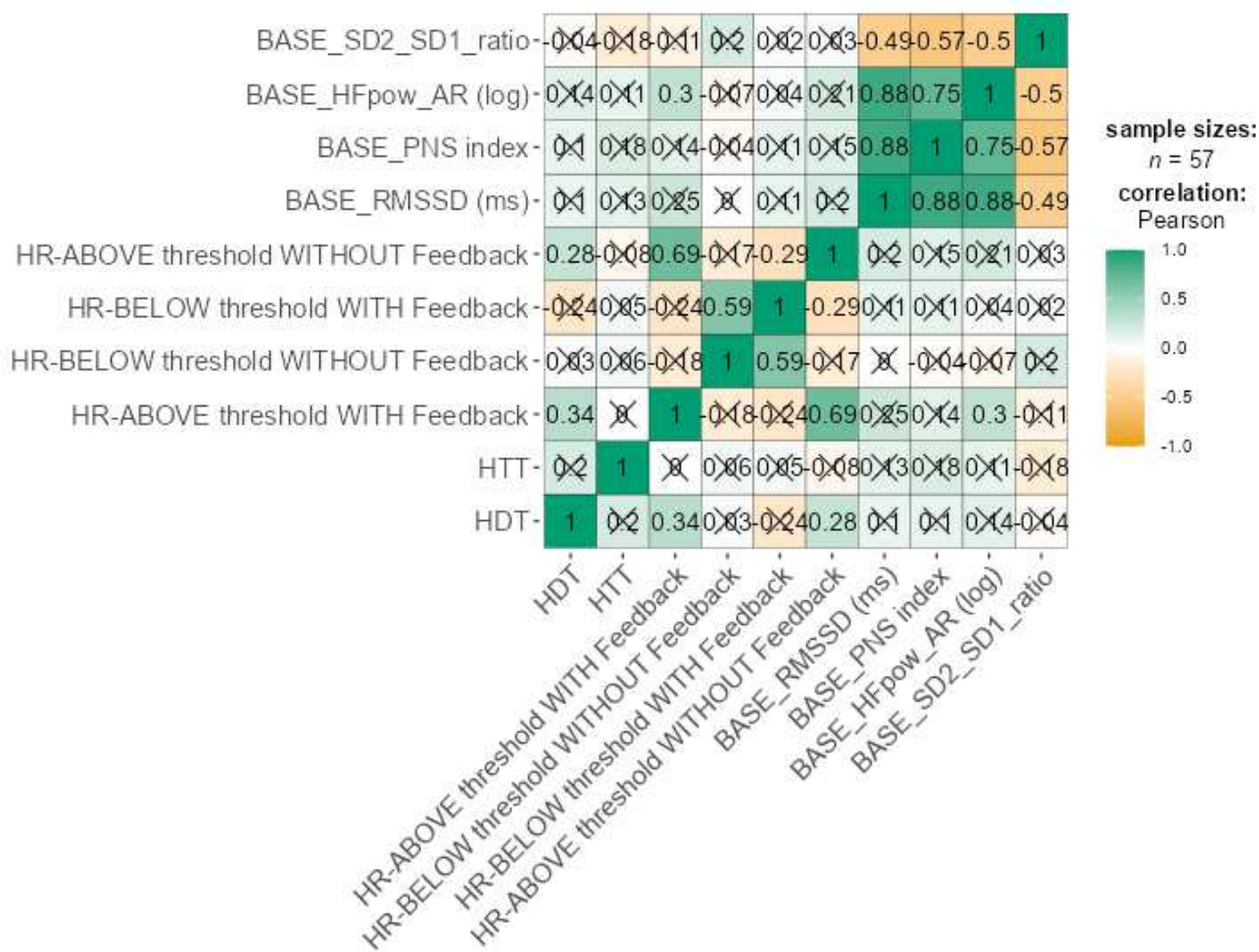


Figura 3.6: grafico delle medie marginali rappresentante l'effetto della direzione del compito biofeedback HR sull'attività HF.

Dopo aver esaminato le differenze significative tra i compiti con e senza feedback visivo, è stata condotta un'analisi più approfondita utilizzando il coefficiente di correlazione di Pearson al fine di indagare la quarta ipotesi. La matrice di correlazione è stata utilizzata per esplorare le relazioni tra le variabili fisiologiche di base (come PNS, RMSSD, SD2/SD1, HF rilevati in base), le prestazioni relative ai compiti di autoregolazione (HR-ABOVE threshold WITH Feedback, HR-ABOVE threshold WITHOUT Feedback, HR-BELOW threshold WITH Feedback, HR-BELOW threshold WITHOUT Feedback) e le capacità enterocettive dei partecipanti indagate tramite i compiti di enterocezione (HTT e HDT) ([Tab. 3.8](#); [figura 3.7](#)).



X = non-significant at p < 0.05 (Adjustment: None)

Fig 3.7: Matrice di correlazione tra variabili fisiologiche di base, performance nei compiti di regolazione della frequenza cardiaca e capacità enterocettive. La figura mostra una matrice di correlazione che illustra le relazioni tra le variabili fisiologiche di base (come "BASE_PNS index", "BASE_RMSSD", "BASE_SD2/SD1_ratio" e "BASE_HFpow_AR"), le performance nei compiti di regolazione della frequenza cardiaca ("HR-ABOVE threshold" e "HR-BELOW threshold", con e senza feedback) e la capacità enterocettiva indagata tramite i compiti HTT e HDT). I coefficienti di correlazione di Pearson sono rappresentati all'interno delle celle, con un gradiente di colori che va dal verde (correlazioni positive) all'arancione (correlazioni negative). Le correlazioni statisticamente non significative ($p < 0.05$) sono indicate con una "X" sovrapposta alle celle corrispondenti

Come atteso, è emerso che gli indici vagali (PNS, HF e RMSSD) sono fortemente correlati tra loro ($r \geq 0,75$, $p < 0,001$). Invece, l'indice "SD2/SD1_ratio", rappresentativo del bilanciamento tra l'attività simpatica e quella parasimpatica sul cuore, mostra forti correlazioni negative con gli indici vagali, come PNS ($r = -0,570$; $p < 0,001$), HFpow ($r = -0,509$; $p < 0,001$) e RMSSD ($r = -0,493$; $p < 0,001$). Questo conferma la coerenza tra gli indici di attività parasimpatica.

Il ruolo significativo dell'attività parasimpatica è illustrato anche dalla correlazione con la prestazione ai compiti di biofeedback HR. In particolare, si evince una correlazione significativa e positiva tra la prestazione nella condizione di incremento della HR con feedback ("HR-ABOVE threshold WITH Feedback") e la potenza dell'attività HF; $r = 0,331$, $p = 0,010$) e con RMSSD ($r = 0,258$; $p = 0,047$), suggerendo che un'elevata attività parasimpatica favorisca una migliore capacità di autoregolazione, soprattutto nell'incrementare la frequenza cardiaca in presenza del feedback visivo.

Inoltre, in presenza del feedback, la prestazione al compito di autoregolazione sembra essere correlato negativamente nell'incrementare e nel diminuire la HR ("HR-ABOVE threshold WITH Feedback" e "HR-BELOW threshold WITH Feedback"; $r = -0,294$; $p = 0,023$), suggerendo che i partecipanti che sono bravi a incrementare la frequenza cardiaca tendono a essere meno efficaci nel ridurla, e viceversa, anche con il supporto del feedback.

I dati relativi ai compiti enterocettivi mostrano invece risultati inaspettati. Infatti, nessun indice vagale risulta essere significativamente correlato ai compiti di accuratezza enterocettiva (tutti $p > 0,05$). Ciononostante, troviamo una correlazione significativa tra il compito HDT e "HR-ABOVE threshold WITH feedback" ($r = 0,340$; $p = 0,010$), suggerendo che una maggiore accuratezza enterocettiva sia associata a una performance migliore nell'incrementare la propria HR in presenza di feedback visivo. Tuttavia, l'indice relativo al compito HTT non mostra correlazioni significative con nessuno degli indici vagali o di autoregolazione della propria HR, suggerendo una potenziale dissociazione tra alcuni aspetti dell'accuratezza enterocettiva e la regolazione autonoma (tutti $p > 0,05$).

3.6 Discussione dei risultati e conclusioni

Il presente studio aveva l'obiettivo di esplorare l'impatto della sintomatologia depressiva subclinica su specifiche dimensioni psicofisiologiche, con particolare attenzione all'attività autonoma, alle abilità enterocettive, e alle capacità di autoregolazione psicofisiologica.

In linea con i criteri di inclusione e con lo scopo dello studio, gli studenti con disforia presentano livelli di sintomatologia depressiva significativamente più elevati, specialmente a livello somatico. Questo è a supporto della ben nota relazione emersa da studi precedenti che indicano una forte rilevanza dei sintomi somatici nella depressione, e come questi possano contribuire all'aggravamento della sintomatologia totale e all'insorgenza di ulteriori patologie (American Psychiatric Association, 2013; Henningsen et al., 2003; Otte et al., 2016). Inoltre, gli studenti con disforia mostrano livelli di ansia molto più elevati rispetto al gruppo di controllo. Questo dato è coerente con la letteratura esistente, che suggerisce una comorbidità elevata tra ansia e depressione (Thaipisuttikul et al., 2014), il che potrebbe spiegare il maggior carico sintomatologico complessivo nei disforici.

La prima ipotesi di questo studio ipotizzava che la presenza di sintomi depressivi subclinici si associasse a ridotta abilità enterocettiva (accuratezza e sensibilità enterocettiva). Dai risultati è emerso che gli studenti con disforia non mostrano accuratezza e sensibilità enterocettive inferiori rispetto ai controlli. Ciononostante, è possibile osservare una tendenza, seppur non statisticamente significativa, per cui nel gruppo dei disforici ci siano minori capacità enterocettive, in un compito in particolare (HTT). In questo campo la letteratura scientifica ha riportato diversi dati a favore di una minore accuratezza enterocettiva in pazienti con depressione maggiore (Dunne et al., 2020) e in pazienti con depressione subclinica (Barrett et al., 2016; Paulus & Stein, 2010). I presenti risultati non supportano del tutto la letteratura, ma si potrebbe ipotizzare che la giovane età dei partecipanti allo studio e la presenza di una sintomatologia depressiva subclinica non si associ ad una alterazione tale da raggiungere la significatività statistica. Si potrebbe supporre che l'alterazione enterocettiva non sia un marker precoce di depressione, ma piuttosto un'alterazione che si associa alla sintomatologia somatica e che diventa evidente una volta che il disturbo è

conclamato. Dunque, risulta necessario condurre ulteriori studi per verificare e confermare questa ipotesi.

Sono state svolte delle analisi di approfondimento sulla capacità enterocettiva per valutare il ruolo di diversi fattori psicologici associati alla sintomatologia depressiva, come la sintomatologia ansiosa e le varie componenti della disregolazione emozionale. Da queste è emerso come due componenti della disregolazione emozionale, cioè la mancanza di accettazione e una ridotta autoconsapevolezza, risultino significativamente associate a una minore accuratezza enterocettiva. Questo risultato potrebbe offrire nuove prospettive per ricerche future, che potrebbero approfondire il tema della disregolazione emotiva nella depressione, un aspetto spesso trascurato poiché non considerato tra i criteri diagnostici principali del disturbo. Nondimeno, la disregolazione emotiva è spesso presente nei pazienti con depressione ed è considerato un fattore transdiagnostico di rischio per varie di forme di psicopatologia (Beauchaine & Cicchetti, 2019).

Secondo la seconda ipotesi, i soggetti disforici presentano una ridotta HRV e, di conseguenza, un ridotto tono vagale. Dai risultati è emerso che gli studenti con disforia presentano maggiore SD2/SD1 e minore HF a riposo. Un incrementato rapporto SD2/SD1 potrebbe indicare uno sbilanciamento simpato vagale, caratterizzato da una maggiore attività simpatica e/o un minore tono vagale. Inoltre, un minore HF riflette una compromissione dell'attività parasimpatica nei soggetti con sintomatologia depressiva subclinica, come riportato in diversi studi (Kemp et al., 2010; Ottaviani et al., 2016). Alcuni autori hanno osservato una correlazione negativa tra la depressione e l'HRV, suggerendo una disfunzione del SNA, caratterizzato da un'alterazione del tono vagale e una ridotta capacità di modulazione parasimpatica (Thayer & Lane, 2000; Kemp et al., 2010). L'HRV e i parametri associati all'attività autonoma (attività HF, RMSSD, indice PNS e rapporto SD2/SD1), sono altamente informativi sullo stato di equilibrio del SNA nei gruppi in esame, suggerendo una potenziale alterazione dell'equilibrio autonomo e dell'attività parasimpatica associata alla sintomatologia depressiva subclinica. Per approfondire meglio questo assunto, si è voluto indagare in che modo si associassero gli indici sopracitati relativi all'attività autonoma e la sintomatologia depressiva. Inoltre, è emersa un'influenza legata alla specificità della sintomatologia depressiva. In particolare, i sintomi depressivi di natura somatica,

piuttosto che quelli cognitivi, mostrano una relazione significativa con l'attività HF. Questo dato suggerisce che, contrariamente alle evidenze riportate in letteratura, un aumento della sintomatologia depressiva somatica corrisponde a un incremento dell'attività vagale. Questo dato è in contrasto con l'ipotesi secondo cui i sintomi somatici siano sempre associata a una riduzione dell'attività vagale, ma potrebbe riflettere una risposta adattativa allo stress fisico, il quale potrebbe contribuire all'aumento dei valori di HF (Iob et al., 2019; Penninx et al., 2013).

In sintesi, l'attività HF sembra essere associata alla presenza di disforia nei soggetti, ma è maggiormente influenzata dalla natura specifica dei sintomi depressivi presenti.

Questo suggerisce una complessa interazione tra mente, corpo e SNA.

Conseguentemente, considerato il ruolo che l'attività vagale ricopre nei compiti di autoregolazione, nella terza ipotesi si presupponeva che i disforici mostrassero una ridotta performance nei compiti di biofeedback HR rispetto ai controlli.

Dai risultati, si rilevano differenze solo in alcuni dei compiti di biofeedback HR, non evidenziando in toto una ridotta abilità di autoregolazione nei disforici rispetto al gruppo di controllo. In linea con le aspettative, gli studenti disforici mostrano una minore capacità di autoregolazione nel modulare la HR. In particolare, sono meno efficienti nell'incrementare la HR durante i compiti di biofeedback in presenza del feedback visivo. Nelle altre condizioni gli studenti disforici sono tendenzialmente meno efficienti dei controlli ma queste differenze non risultano statisticamente significative. Questo dato è in linea con la letteratura esistente, che suggerisce una minore capacità di autoregolazione nei soggetti disforici (Visted et al., 2018; Dunn et al., 2007; Kriston & Pikò, 2017).

Inoltre, è emerso come la direzione della modulazione della frequenza cardiaca (aumentare o diminuire) influenzi significativamente sia l'attività HF che la performance nei compiti di biofeedback HR, suggerendo che la capacità di autoregolazione della frequenza cardiaca durante questo tipo di compiti sia principalmente sostenuta dalla modulazione dell'attività parasimpatica, indipendentemente dal gruppo di appartenenza o dalla presenza del feedback visivo in senso generale. Si potrebbe ipotizzare che il meccanismo alla base dell'incremento volontario della HR sia una riduzione significativa dell'attività parasimpatica sul cuore, mentre, al contrario, la diminuzione della HR sia sostenuta da un tentativo di

incrementare il tono vagale sul cuore. Questo risultato è coerente con la teoria polivagale di Porges (2007), la quale sottolinea il ruolo centrale dell'attività vagale nella regolazione delle emozioni e delle risposte fisiologiche. Inoltre, studi come quello di Thayer e Lane (2009) dimostrano l'importanza dell'attività vagale nella modulazione delle risposte fisiologiche, supportando la correlazione generale trovata tra l'attività HF e la capacità di autoregolazione della HR, indipendentemente dalla presenza di feedback visivo. Questo studio aggiunge alla letteratura presente sull'autoregolazione emozionale e psicofisiologica, suggerendo meccanismi specifici alla base dell'autoregolazione cardiaca e come questa potrebbe essere alterata negli studenti universitari con sintomi depressivi subclinici.

Questi risultati suggeriscono che, non vi sia una riduzione netta della capacità di autoregolazione nei disforici. Piuttosto, i disforici potrebbero aver adottato strategie interne per compensare i deficit emotivi associati alla sintomatologia depressiva e migliorare l'autoregolazione della frequenza cardiaca, soprattutto quando sono presenti feedback visivi. È importante sottolineare l'importanza di considerare come fattori ambientali e personali interagiscano nella regolazione autonoma. Future ricerche potrebbero approfondire il ruolo della consapevolezza interiore e della regolazione autonoma nei soggetti disforici, offrendo spunti preziosi per sviluppare interventi clinici più mirati e migliorare la comprensione dei meccanismi di autoregolazione in contesti clinici e di prevenzione.

Infine, la quarta ipotesi proponeva che l'attività parasimpatica si associasse alla prestazione sia nei compiti di enterocezione sia nei compiti di autoregolazione psicofisiologica.

Dai risultati, sono emerse correlazioni tra i diversi indici di attività vagale. L'attività vagale e l'accuratezza enterocettiva sono risultate entrambe associate alla regolazione e alla percezione degli stati corporei. Invece, non sono emerse correlazioni significative tra l'attività parasimpatica e l'accuratezza o la sensibilità enterocettiva.

Tuttavia, è stata riscontrata una correlazione significativa tra l'accuratezza enterocettiva al compito HDT e la capacità di incrementare la HR in presenza di feedback visivo. Questo risultato suggerisce che una maggiore accuratezza enterocettiva sembra supportare una migliore performance nei compiti di autoregolazione e quindi una

associazione tra la capacità di enterocezione e la capacità di modulare le risposte fisiologiche in base alle informazioni esterne, come potrebbe essere un feedback visivo, come supportato da ricerche recenti (Critchley & Garfinkel, 2017).

La performance nei compiti di biofeedback HR è stata ulteriormente studiata indagando l'interazione con l'attività vagale. I risultati indicano che un'elevata attività parasimpatica è associata a una maggiore capacità di regolare la frequenza cardiaca in risposta a feedback visivi. Questo risultato sottolinea il ruolo dell'attività vagale nel facilitare la modulazione della frequenza cardiaca durante i compiti di autoregolazione (Thayer et al., 2009), evidenziando come essa possa migliorare la capacità di incrementare o ridurre la frequenza cardiaca in base alle richieste del compito di biofeedback HR.

Infine, è emerso un fenomeno interessante: i partecipanti che si dimostrano abili nell'aumentare la frequenza cardiaca tendono a manifestare difficoltà nel ridurla, nonostante la presenza del feedback visivo. Ciò suggerisce che, sebbene l'attività parasimpatica favorisca l'incremento della frequenza cardiaca, la regolazione in entrambe le direzioni (aumento e riduzione) risulta meno bilanciata, limitando la flessibilità fisiologica complessiva nei processi di autoregolazione. Va sottolineato però che mediamente i partecipanti a questo studio sono stati più efficienti nell'incrementare la HR piuttosto che nel ridurla. Questo è in linea con studi sul biofeedback della HR che mostrano come incrementare la HR sia generalmente più semplice (White et al., 1977). Inoltre, bisogna tenere in considerazione che il compito era composto da una singola sessione della durata di circa mezz'ora durante il quale i partecipanti dovevano sia incrementare che diminuire la HR. È possibile quindi che avendo avuto più sessioni a disposizione o un maggior intervallo di tempo emergessero migliori prestazioni anche nel ridurre la HR. Questo sottolinea la necessità di ulteriori ricerche per esplorare più approfonditamente le interazioni tra l'attività vagale, la capacità di autoregolazione e di enterocezione.

Nonostante i risultati forniscano importanti intuizioni, ci sono alcuni limiti che devono essere considerati.

Sebbene il campione di 70 partecipanti sia adeguato, potrebbe essere considerato relativamente piccolo per ottenere risultati più robusti e generalizzabili. Una dimensione

del campione più ampia potrebbe aiutare a fornire una maggiore precisione nelle analisi statistiche e ottenere risultati più chiari e innovativi. Inoltre, è da considerare che il campione preso in esame sia formato principalmente da giovani studenti universitari caucasici con o senza sintomatologia depressiva subclinica, dunque, i risultati non possono essere generalizzabili per tutta la popolazione.

È importante sottolineare che non è stato possibile escludere la forte componente ansiosa, generalmente presente negli studenti universitari e notoriamente in comorbidità con la sintomatologia depressiva. La presenza di sintomatologia potrebbe aver influenzato la relazione tra abilità enterocettive, capacità di autoregolazione e attività autonoma. Studi futuri dovranno valutare il ruolo specifico dell'ansia sulla relazione tra queste tre variabili.

Per affrontare questi limiti e migliorare la comprensione dei fenomeni studiati, sarebbe interessante ampliare il campione di riferimento, in modo tale da migliorare la valutazione delle differenze tra i gruppi e delle variabili di interesse in modo più accurato. Per una ragione analoga, sarebbe di particolare interesse anche estendere il presente studio a uno studio longitudinale, al fine di comprendere meglio come le risposte autonome e la regolazione della HR si evolvono nel tempo e come il biofeedback influisca sulla regolazione della propria HRV a lungo termine.

Il training di biofeedback cardiaco (che include biofeedback HR e biofeedback HRV) ha dimostrato il suo valore come intervento terapeutico per la regolazione psicofisiologica, come dimostrano numerosi studi in letteratura (Cacioppo et al., 2017, Blase et al., 2021; Gross, 2002; Hajcak et al., 2010). Se le ricerche future confermassero ulteriormente la sua efficacia, questo strumento potrebbe assumere un ruolo ancora più rilevante. In particolare, potrebbe emergere come una misura preventiva efficace per soggetti con depressione subclinica, aiutando a prevenire la cronicizzazione della condizione e lo sviluppo di depressione maggiore. Un'applicazione di questo tipo offrirebbe un'opzione non farmacologica per migliorare la salute mentale e la regolazione emotiva. Infatti, quest'ultima riveste un ruolo fondamentale nella sintomatologia depressiva. I risultati del presente studio suggeriscono che una maggiore consapevolezza e gestione delle proprie emozioni si associ positivamente alla regolazione dell'equilibrio autonomo e alla capacità di autoregolazione.

Dunque, il biofeedback cardiaco potrebbe non solo essere importante nel ridurre la sintomatologia depressiva, ma anche al fine di migliorare la propria regolazione emotiva e autonoma in ottica preventiva. Infatti, investire nella comprensione di questi meccanismi potrebbe favorire un approccio psicofisiologico integrato alla prevenzione e al trattamento della sintomatologia depressiva subclinica, enfatizzando l'importanza della regolazione emotiva come componente della salute mentale. Future ricerche potrebbero quindi offrire ulteriori intuizioni su come ottimizzare l'uso del biofeedback e migliorare la nostra capacità di gestire le emozioni e le risposte fisiologiche in modo più efficace e precoce.

In conclusione, il presente studio suggerisce che la presenza di sintomatologia depressiva subclinica negli studenti universitari è associata a forte sintomatologia ansiosa e a disregolazione emozionale, che a sua volta sembra sottendere una scarsa abilità enterocettiva. Inoltre, la sintomatologia depressiva subclinica si associa a sbilanciamento simpato vagale a riposo, supportato da un ridotto tono vagale e a minore capacità di autoregolazione cardiaca. I risultati di questo studio sostengono in parte la presenza di deficit seppur parziale nella capacità di enterocezione, nell'attività autonoma e nella capacità di enterocezione, suggerendo inoltre che questi tre aspetti siano associati.

Quindi in ottica preventiva, interventi volti a migliorare specificamente le capacità di autoregolazione e l'attività vagale potrebbe avere effetti positivi sulla capacità di enterocezione e quindi nel ridurre i rischi associati alla sintomatologia depressiva.

Bibliografia

1. Abbas, A. K., Lichtman, A. H., & Pillai, S. (2019). *Cellular and molecular immunology*. Elsevier.
2. Abela, J. R. Z., & D'Alessandro, D. U. (2010). Beck's cognitive theory of depression: A test of the diathesis-stress and causal mediation components. *British Journal of Clinical Psychology*, *49*(4), 507–522.
3. Abramson, L. Y., Alloy, L. B., Metalsky, G. I., Stein, N. L., Leventhal, B., & Trabasso, T. (1990). The hopelessness theory of depression: Current status and future directions. *Psychological and Biological Approaches to Emotion.*, 333–358
4. Ahmed, S., Moussa, F., Moustafa, A., & Ayoub, D. (2016). Cortisol level in depressed patients and its relation with suicidal risk and anhedonia. *The Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry, and Neurosurgery*, *53*(4) doi:https
5. Alexander, L., Wood, CM, Gaskin, PL, Sawiak, SJ, Fryer, TD, Hong, YT, ... e Roberts, AC (2020). L'eccessiva attivazione della corteccia cingolata subgenuale dei primati migliora le risposte cardiovascolari, comportamentali e neurali alla minaccia. *Comunicazioni sulla natura* , *11* (1), 1-14.
6. Allen, J. J., Urry, H. L., Hitt, S. K., & Coan, J. A. (2004). The stability of resting frontal electroencephalographic asymmetry in depression. *Psychophysiology*, *41*(2), 269–280.
7. American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®). American Psychiatric Pub.
8. Arnaud AM, Brister TS, Duckworth K, Foxworth P, Fulwider T, Suthoff ED, Werneburg B, Aleksanderek I, Reinhart ML. Impact of Major Depressive Disorder on Comorbidities: A Systematic Literature Review. *J Clin Psychiatry*. 2022 Oct 19;83(6):21r14328. doi: 10.4088/JCP.21r14328. PMID: 36264099.
9. Association for Applied Psychophysiology and Biofeedback. (1990).
10. Barrett, A. B., Dienes, Z., & Seth, A. K. (2013). Measures of metacognition on signal-detection theoretic models. *Psychological methods*, *18*(4), 535.
11. Bear, M. F., Connors, B. W., & Paradiso, M. A. (2016). *Neuroscienze: Esplorando il cervello*. Zanichelli.

12. Beauchaine, T. P., & Cicchetti, D. (2019). Emotion dysregulation and emerging psychopathology: A transdiagnostic, transdisciplinary perspective. *Development and psychopathology*, 31(3), 799-804.
13. Beck, A. T. (1976). *Cognitive Therapy and the Emotional Disorders*. International Universities Press.
14. Beck, A.T. (1987) Cognitive models of depression. *J. Cogn. Psychother.* 1, 5–37
15. Beck, A. T., & Bredemeier, K. (2016). A unified model of depression: Integrating clinical, cognitive, biological, and evolutionary perspectives. *Clinical Psychological Science*, 4(4), 596–619
16. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *Journal of consulting and clinical psychology*. 1988;56:893–97.
17. Beck, AT, Steer, RA, & Brown, GK (1996). *Manuale per il Beck Depression Inventory-II* .
18. Berntson, G. G., Quigley, K. S., & Lozano, D. (2019). Psicofisiologia cardiovascolare. In J. T. Cacioppo, L. G. Tassinari, & G. G. Berntson (Eds.), *Handbook of Psychophysiology* (pp. 182-185). Cambridge University Press
19. Berntson, GG, Quigley, KS, Norman, GJ, & Lozano, DL (2017). Psicofisiologia cardiovascolare. In JT Cacioppo, LG Tassinari, & GG Berntson (a cura di), *Handbook of psychophysiology* (4a ed., pp. 183–216). Cambridge University Press
20. Billman, G. E. (2013). "Heart rate variability—A historical perspective." *Frontiers in Physiology*, 4, 1-17. <https://doi.org/10.3389/fphys.2013.00055>
21. Blanco C, Vesga-López O, Stewart JW, Liu SM, Grant BF, Hasin DS. Epidemiology of major depression with atypical features: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC). *J Clin Psychiatry*. 2012 Feb;73(2):224-32.
22. Blase, K., Vermetten, E., Lehrer, P., & Gevirtz, R. (2021). Neurophysiological approach by self-control of your stress-related autonomic nervous system with depression, stress and anxiety patients. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(7), 3329.

23. Bob, P., Susta, M., Glaslova, K., Pavlat, J., & Raboch, J. (2007). Lateralized electrodermal dysfunction and complexity in patients with schizophrenia and depression. *Neuro endocrinology letters*, 28(1), 11–15.
24. Boku, S., Izumi, T., Abe, S., Takahashi, T., Nishi, A., Nomaru, H., ... & Hiroi, N. (2018). Copy number elevation of 22q11. 2 genes arrests the developmental maturation of working memory capacity and adult hippocampal neurogenesis. *Molecular psychiatry*, 23(4), 985-992.
25. Bradley M.M., Cuthbert B.N., Lang P.J. (1999). Affect and the startle reflex. In M.E. Dawson, A.M. Schell, A.H. Bohmelt (a cura di), *startle modification: implications for neuroscience, cognitive science, and clinical science* (pp. 157-183), Cambridge, UK: Cambridge University press
26. Brener, J., & Kluitse, C. (1988). Heartbeat detection: judgments of the simultaneity of external stimuli and heartbeats. *Psychophysiology*, 25(5), 554–561.
27. Bruno R.L, Myers S.J., Glassman A.H. (1983) a correlational study of cardiovascular anatomic functioning and unipolar depression, in “biological psychiatry”, 18, pp 227-35
28. Buodo, G. (2019). Risposte stimolo-specifiche: orientamento, difesa, allarme In L. Stegagno, D. Palomba, A. Angrilli, M. Sarlo, G. Buodo, & V. Tucci (Eds.), *Psicofisiologia, dalla genetica comportamentale alle attività cognitive* (pp. 68-77). Zanichelli.
29. Bylsma L. M. (2021). Emotion context insensitivity in depression: Toward an integrated and contextualized approach. *Psychophysiology*, 58(2), e13715.
30. Bylsma, L. M., Morris, B. H., & Rottenberg, J. (2008). A meta-analysis of emotional reactivity in major depressive disorder. *Clinical psychology review*, 28(4), 676–691.
31. Cacioppo, J. T., Tassinary, L. G., & Vanman, E. J. (2017). The somatic system. In J. T. Cacioppo, L. G. Tassinary, & G. G. Berntson (Eds.), *Handbook of Psychophysiology* (4th ed., pp. 216-248). Cambridge University Press. Carnevali, L., Thayer, J. F., Brosschot, J. F., & Ottaviani, C. (2018). Heart rate variability mediates the link between rumination and depressive symptoms: A longitudinal

- study. *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology*, 131, 131–138.
32. Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T. E., Taylor, A., Craig, I. W., Harrington, H., McClay, J., Mill, J., Martin, J., Braithwaite, A., & Poulton, R. (2003). Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science (New York, N.Y.)*, 301(5631), 386–389.
 33. Catrambone, V., Messerotti Benvenuti, S., Gentili, C. & Valenza, G. (2021). Intensificazione del controllo neurale funzionale sulla dinamica del battito cardiaco nella depressione subclinica. *Trad. Psichiatria* **11** , 221
 34. Chalmers, J. A., Quintana, D. S., Abbott, M. J., & Kemp, A. H. (2014). Anxiety Disorders are Associated with Reduced Heart Rate Variability: A Meta-Analysis. *Frontiers in psychiatry*, 5, 80.
 35. Cheung, M., & Parmar, M. (2023). Reserpine (Archived). In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.
 36. Cho, C., Yoo, H. J., Min, J., Nashiro, K., Thayer, J. F., Lehrer, P. M., & Mather, M. (2023). Changes in Medial Prefrontal Cortex Mediate Effects of Heart Rate Variability Biofeedback on Positive Emotional Memory Biases. *Applied psychophysiology and biofeedback*, 48(2), 135–147.
 37. CL, N., DC, H., N, L., T, L., S, P., & JP, R. (2020). The neural basis of hot and cold cognition in depressed patients, unaffected relatives, and low-risk healthy controls: An fMRI investigation. *Journal of Affective Disorders*, 274, 389–398.
 38. Clark, D. A., & Beck, A. T. (2010). Cognitive theory and therapy of anxiety and depression: Convergence with neurobiological findings. *Trends in Cognitive Sciences*, 14(9), 418–424.
 39. Clayson, P. E., Carbine, K. A., & Larson, M. J. (2020). A registered report of error-related negativity and reward positivity as biomarkers of depression: P-Curving the evidence. *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology*, 150, 50–72.
 40. Craig AD. Interoception and emotion: a neuroanatomical perspective. In: Lewis M, Haviland-Jones JM, Feldman Barrett L, editors. *Handbook of emotions*. 3. New York: Guilford Press; 2007. pp. 272–290

41. Critchley, H. D., & Garfinkel, S. N. (2017). Interoception and emotion. *Current opinion in psychology*, 17, 7–14.
42. Critchley, H. D., and Harrison, N. A. (2013). Visceral influences on brain and behavior. *Neuron* 77, 624–638.
43. Cuijpers P, Koole SL, van Dijke A, Roca M, Li J, Reynolds CF 3rd. Psychotherapy for subclinical depression: meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2014 Oct;205(4):268-74.
44. Cuthbert, B. N., Schupp, H. T., Bradley, M. M., Birbaumer, N., & Lang, P. J. (2000). Brain potentials in affective picture processing: covariation with autonomic arousal and affective report. *Biological psychology*, 52(2), 95-111.
45. Dahl R.E. et al. (2000), low growth hormone response to growth hormone-releasing hormone in child depression, in “Biological Psychiatry”, 48, pp.981-8
46. Davidson, R. J., Pizzagalli, D., Nitschke, J. B., & Putnam, K. (2002). Depression: perspectives from affective neuroscience. *Annual review of psychology*, 53(1), 545-574.
47. De Zorzi, L., Ranfaing, S., Honoré, J., & Sequeira, H. (2021). Autonomic reactivity to emotion: A marker of sub-clinical anxiety and depression symptoms?. *Psychophysiology*, 58(4), e13774.
48. Del Pozo, J. M., Gevirtz, R. N., Scher, B., & Guarneri, E. (2004). Biofeedback treatment increases heart rate variability in patients with known coronary artery disease. *American heart journal*, 147(3), E11.
49. Dell'Acqua C. et al. (2020), reduced heart rate variability is associated with vulnerability to depression, in “journal of affective disorders reports”.
50. Dell'Acqua, C., Brush, C. J., Burani, K., Santopetro, N. J., Klawohn, J., Messerotti Benvenuti, S., & Hajcak, G. (2022). Reduced electrocortical responses to pleasant pictures in depression: A brief report on time-domain and time-frequency delta analyses. *Biological psychology*, 170, 108302.
51. Dell'Acqua, C., Dal Bò, E., Moretta, T., Palomba, D., & Messerotti Benvenuti, S. (2022). EEG time-frequency analysis reveals blunted tendency to approach and increased processing of unpleasant stimuli in dysphoria. *Scientific reports*, 12(1), 8161.

52. Dell'Acqua C, Palomba D, Patron E, Messerotti Benvenuti S. Rethinking the risk for depression using the RDoC: A psychophysiological perspective. *Front Psychol.* 2023 Feb 6;14:1108275.
53. Dinatale, L., Martino, M., & Maggiolini, A. (2022). L'impatto sociale della psicoterapia degli adolescenti. *Scritti@Istituto Minotauro*, 5(1), 58-69.
54. Diner, B. C., Holcomb, P. J., & Dykman, R. A. (1985). P300 in major depressive disorder. *Psychiatry research*, 15(3), 175–184.
55. Disner, S., Beevers, C., Haigh, E. (2021). Meccanismi neurali del modello cognitivo della depressione. *Nat Rev Neurosci* 12 , 467–477.
56. Dunn, B., Dalgleish, T., Lawrence, A., & Ogilvie, A. (2007). The accuracy of self-monitoring and its relationship to self-focused attention in dysphoria and clinical depression.. *Journal of abnormal psychology*, 116 1, 1-15 .
57. Eggart, M., Lange, A., Binser, M. J., Queri, S., & Müller-Oerlinghausen, B. (2019). Major depressive disorder is associated with impaired interoceptive accuracy: A systematic review. *Brain sciences*, 9(6), 131.
58. Eggart, M., Valdés-Stauber, J., Müller-Oerlinghausen, B., & Heinze, M. (2023). Dysfunctional self-reported interoception predicts residual symptom burden of fatigue in major depressive disorder: an observational study. *BMC psychiatry*, 23(1), 667.
59. Epstein, L. H., & Blanchard, E. B. (1977). Biofeedback, self-control, and self-management. *Biofeedback and self-regulation*, 2(2), 201–211.
60. Ernst, B., & Steinhauser, M. (2017). Top-down control over feedback processing: The probability of valid feedback affects feedback-related brain activity. *Brain and cognition*, 115, 33–40.
61. Ethridge, P., Freeman, C., Sandre, A., Banica, I., Dirks, M. A., & Weinberg, A. (2022). Intergenerational transmission of depression risk: Mothers' neural response to reward and history of depression are associated with daughters' neural response to reward across adolescence. *Journal of psychopathology and clinical science*, 131(6), 598–610.
62. Fabes, R. A., & Eisenberg, N. (1997). Regulatory control and adults' stress-related responses to daily life events. *Journal of personality and social psychology*, 73(5), 1107–1117.

63. Fabes, R. A., & Eisenberg, N. (1997). Regulatory control and adults' emotion: The role of physiological arousal and behavioral regulation. *International Journal of Behavioral Development*, 21(2), 197–216.
64. Fales, C. L., Barch, D. M., Rundle, M. M., Mintun, M. A., Snyder, A. Z., Cohen, J. D., Mathews, J., & Sheline, Y. I. (2008). Altered emotional interference processing in affective and cognitive-control brain circuitry in major depression. *Biological psychiatry*, 63(4), 377–384.
65. First, M., Williams, J., Karg, R., & Spitzer, R. (2017). Structured Clinical Interview for DSM-5 (SCID-5 for DSM-5) Arlington. *American Psychiatric Association*.
66. Fischer S., Ehlert U., Castro R.A. (2019) hormones of the Hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis in male depressive disorders: a systematic review and meta analysis, in “frontiers in neuroendocrinology”, 55
67. Forbes, E. E., Shaw, D. S., & Dahl, R. E. (2005). Alterations in reward-related decision making in boys with recent and future depression. *Journal of Affective Disorders*, 87(1), 91-101.
68. Freis E. D. (1954). Mental depression in hypertensive patients treated for long periods with large doses of reserpine. *The New England journal of medicine*, 251(25), 1006–1008.
69. Friedman B. H. (2007). An autonomic flexibility-neurovisceral integration model of anxiety and cardiac vagal tone. *Biological psychology*, 74(2), 185–199.
70. Frijda, N. H., Kuipers, P., & Ter Schure, E. (1989). Relations among emotion, appraisal, and emotional action readiness. *Journal of personality and social psychology*, 57(2), 212.
71. Furman, D. J., Waugh, C. E., Bhattacharjee, K., Thompson, R. J., & Gotlib, I. H. (2013). Interoceptive awareness, positive affect, and decision making in major depressive disorder. *Journal of affective disorders*, 151(2), 780-785.
72. Gaarder, K. R., & Montgomery, P. S. (Eds.). (1977). *Scientific foundation of biofeedback therapy*. In K. R. Gaarder & P. S. Montgomery (Eds.), *Clinical biofeedback: A procedural manual*. Williams & Wilkins.
73. Garfinkel, S. N., & Critchley, H. D. (2013). Interoception, emotion and brain: new insights link internal physiology to social behaviour. Commentary on:

- “Anterior insular cortex mediates bodily sensibility and social anxiety” by Terasawa et al.(2012). *Social cognitive and affective neuroscience*, 8(3), 231-234. ISO 690
74. Garfinkel, S. N., Manassei, M. F., Hamilton-Fletcher, G., In den Bosch, Y., Critchley, H. D., & Engels, M. (2016). Interoceptive dimensions across cardiac and respiratory axes. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 371(1708), 20160014.
 75. Garfinkel, S. N., Seth, A. K., Barrett, A. B., Suzuki, K., & Critchley, H. D. (2015). Knowing your own heart: distinguishing interoceptive accuracy from interoceptive awareness. *Biological psychology*, 104, 65–74.
 76. Gdańska, P., Drozdowicz-Jastrzębska, E., Grzechocińska, B., Radziwoń-Zaleska, M., Węgrzyn, P., & Wielgoś, M. (2017). Anxiety and depression in women undergoing infertility treatment. *Ginekologia Polska*, 88(2), 109–112.
 77. Geisler, F. C. M., Vennewald, N., Kubiak, T., & Weber, H. (2010). The impact of heart rate variability on subjective well-being is mediated by emotion regulation. *Personality and Individual Differences*, 49(7), 723-728.
 78. Gellner, A. K., Sitter, A., Rackiewicz, M., Sylvester, M., Philipsen, A., Zimmer, A., & Stein, V. (2022). Stress vulnerability shapes disruption of motor cortical neuroplasticity. *Translational Psychiatry*, 12(1), 1-13.
 79. Gentili, C., Messerotti Benvenuti, S., Palomba, D., Greco, A., Scilingo, E. P., & Valenza, G. (2017). Assessing mood symptoms through heartbeat dynamics: An HRV study on cardiosurgical patients. *Journal of psychiatric research*, 95, 179–188.
 80. Ghiasi, S., Amini, A., & Le, T. (2021). Classifying subclinical depression using EEG spectral and connectivity measures. In *Proceedings of the 43rd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine & Biology Society (EMBC)* (pp. 2050-2053). IEEE.
 81. Ghisi M, Flebus GB, Montano A, Sanavio E. Beck Depression Inventory-II. BDI-II. Manuale. Firenze: Organizzazioni Speciali; 2006
 82. Giedke, H., Bolz, J., & Heimann, H. (1980). Evoked potentials, expectancy wave, and skin resistance in depressed patients and healthy controls. *Pharmakopsychiatrie, Neuro-Psychopharmakologie*, 13(3), 91–101.

83. Goldstein, L. R., & McCray, E. M. (2014). *Handbook of self-regulation: Research, theory, and applications* (2nd ed.). Guilford Press.
84. Gomez RG, Fleming SH, Keller J, Flores B, Kenna H, DeBattista C, *et al.* The neuropsychological profile of psychotic major depression and its relation to cortisol. *Biol Psychiatry* 2006, 60: 472–478
85. Gotlib, I. H., & Joormann, J. (2010). Cognition and depression: current status and future directions. *Annual review of clinical psychology*, 6, 285–312.
86. Grimm, S., Beck, J., Schuepbach, D., Hell, D., Boesiger, P., Bermpohl, F., ... & Northoff, G. (2008). Imbalance between left and right dorsolateral prefrontal cortex in major depression is linked to negative emotional judgment: an fMRI study in severe major depressive disorder. *Biological psychiatry*, 63(4), 369-376.
87. Gross J. J. (2002). Emotion regulation: affective, cognitive, and social consequences. *Psychophysiology*, 39(3), 281–291.
88. Gross, J. J., & John, O. P. (2004). "Regulation of Emotion Through Cognitive Reappraisal and Expressive Suppression: Personality and Social Psychological Approaches." In J. J. Gross (Ed.), *Handbook of Emotion Regulation* (pp. 592-610). Guilford Press.
89. Grover, S., Kumar, V., Chakrabarti, S., Hollikatti, P., Singh, P., Tyagi, S., Kulhara, P., & Avasthi, A. (2012). Prevalence and type of functional somatic complaints in patients with first-episode depression. *East Asian archives of psychiatry : official journal of the Hong Kong College of Psychiatrists : Dong Ya jing shen ke xue zhi : Xianggang jing shen ke yi xue yuan qi kan*, 22(4), 146–153
90. Gruzelier, J. H., & Venables, P. H. (1973). Skin conductance responses to tones with and without attentional significance in schizophrenic and nonschizophrenic psychiatric patients. *Neuropsychologia*, 11(2), 221–230.
91. Hajcak, G., & Olvet, D. M. (2008). The persistence of attention to emotion: brain potentials during and after picture presentation. *Emotion*, 8(2), 250.
92. Hajcak, G., MacNamara, A., & Olvet, D. M. (2010). Event-related potentials, emotion, and emotion regulation: an integrative review. *Developmental neuropsychology*, 35(2), 129-155.

93. Hall, J. E. (2019). *Guyton and Hall textbook of medical physiology* (14th ed.). Elsevier. Pagine 300-350
94. Hamilton-West, C. (2011). *Psychobiological processes in health and illness*. Routledge.
95. Hammen, C. (2018). Risk factors for depression: an autobiographical review. *Annual Review of Clinical Psychology*, 14, 1–28.
96. Hannibal, K. E., & Bishop, M. D. (2014). Chronic stress, cortisol dysfunction, and pain: a psychoneuroendocrine rationale for stress management in pain rehabilitation. *Physical therapy*, 94(12), 1816–1825.
97. Hansen, A. L., Johnsen, B. H., & Thayer, J. F. (2003). Vagal influence on working memory and attention. *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology*, 48(3), 263–274.
98. Henningsen P., Zimmermann T., Sattel H. Medically unexplained physical symptoms, anxiety, and depression: A meta-analytic review. *Psychosom. Med.* 2003;65:528–533.
99. Henriques, J. B., & Davidson, R. J. (1991). Left frontal hypoactivation in depression. *Journal of abnormal psychology*, 100(4), 535–545.
100. Hodes GE, et al. Le differenze individuali nel sistema immunitario periferico promuovono la resilienza rispetto alla suscettibilità allo stress sociale. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014; 111 :16136–16141.
101. Iob, E., Kirschbaum, C., & Steptoe, A. (2019). *Persistent depressive symptoms, HPA-axis hyperactivity, and inflammation: the role of cognitive-affective and somatic symptoms*. *Molecular Psychiatry*, 25, 1130 - 1140.
102. Istituto Superiore di Sanità. (2018). *La frequenza del disturbo depressivo maggiore*.
103. Istituto Superiore di Sanità. (2022). *La frequenza del disturbo depressivo maggiore*.
104. Johnstone, S. J, Thomas, S. & Gonsalvez, C. J. (2007). Event-related potentials during an emotional stroop task. *International Journal of Psychophysiology*, 63 (3), 221-231. Dunne, J., Flores, M., Gawande, R., & Schuman-Olivier, Z. (2021). Losing trust in body sensations: Interoceptive

- awareness and depression symptom severity among primary care patients. *Journal of affective disorders*, 282, 1210–1219.
105. Kandel, E.R., Schwartz, J.H., Jessell, T.M., Siegelbaum, S.A., & Hudspeth, A.J. (2012). *Principles of Neural Science* (5th ed.). McGraw-Hill Education.
 106. Katkin, E. S., Reed, S. D., & Deroo, C. (1983, January). A methodological analysis of 3 techniques for the assessment of individual-differences in heartbeat detection. In *Psychophysiology* (Vol. 20, No. 4, pp. 452-452).
 107. Kaviani, H., Gray, J. A., Checkley, S., Raven, P. W., Wilson, G. D., & Kumari, V. (2004). Affective modulation of the startle response in depression: Influence of the severity of depression, anhedonia, and anxiety. *Journal of Affective Disorders*, 83(1), 21-31.
 108. Keedwell, P. A., Andrew, C., Williams, S. C., Brammer, M. J., & Phillips, M. L. (2005). The neural correlates of anhedonia in major depressive disorder. *Biological Psychiatry*, 58(11), 843-853.
 109. Keller J, Gomez R, Williams G, Lembke A, Lazzeroni L, Murphy GM Jr, *et al*. HPA axis in major depression: cortisol, clinical symptomatology and genetic variation predict cognition. *Mol Psychiatry* 2017, 22: 527–536
 110. Kelly D.H. (1980) *anxiety and emotions*, Charles C. Thomas, Springfield
 111. Kemp, A. H., Quintana, D. S., Gray, M. A., Felmingham, K. L., Brown, K., & Gatt, J. M. (2010). Impact of depression and antidepressant treatment on heart rate variability: a review and meta-analysis. *Biological psychiatry*, 67(11), 1067–1074.
 112. Kessler, R. C., De Jonge, P., Shahly, V., Van Loo, H. M., Wang, P. S. E., & Wilcox, M. A. (2014). Epidemiology of Depression. In I. H. Gotlib & C. L. Hammen (Eds.), *Handbook of depression*. The Guildford Press
 113. Khalsa, S. S., Adolphs, R., Cameron, O. G., Critchley, H. D., Davenport, P. W., Feinstein, J. S., Feusner, J. D., Garfinkel, S. N., Lane, R. D., Mehling, W. E., Meuret, A. E., Nemeroff, C. B., Oppenheimer, S., Petzschner, F. H., Pollatos, O., Rhudy, J. L., Schramm, L. P., Simmons, W. K., Stein, M. B., Stephan, K. E., ... Interoception Summit 2016 participants (2018). *Interoception and Mental*

- Health: A Roadmap. *Biological psychiatry. Cognitive neuroscience and neuroimaging*, 3(6), 501–513.
114. Kim, A. Y., Jang, E. H., Choi, K. W., Jeon, H. J., Byun, S., Sim, J. Y., Choi, J. H., & Yu, H. Y. (2019). Skin conductance responses in Major Depressive Disorder (MDD) under mental arithmetic stress. *PloS one*, 14(4), e0213140.
 115. Kimmel, H. D. (1981). The relevance of experimental studies to clinical applications of biofeedback. *Biofeedback and Self-regulation*, 6(2), 263-271.
 116. Knyazev G. G. (2012). EEG delta oscillations as a correlate of basic homeostatic and motivational processes. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 36(1), 677–695.
 117. Koch, C., Wilhelm, M., Salzmann, S., Rief, W., & Euteneuer, F. (2019). A meta-analysis of heart rate variability in major depression. *Psychological medicine*, 49(12), 1948–1957.
 118. Kriston, P., & Pikó, B. (2017). *Psychiatria Hungarica : A Magyar Pszichiatriai Tarsasag tudományos folyoirata*, 32(2), 168–177.
 119. Laborde S, Mosley E, Thayer JF. Heart Rate Variability and Cardiac Vagal Tone in Psychophysiological Research - Recommendations for Experiment Planning, Data Analysis, and Data Reporting. *Front Psychol*. 2017 Feb 20;8:213.
 120. Lacey J.I, Lacey B.C. (1970) Same autonomic central network system interrelationships. In P. BLACK (Ed.) *Physiological correlates of human emotion* (pp 205-227), New York: academic press
 121. Lahmeyer H.W., Bellur S.N. (1987), cardiac regulation and depression, in “journal of psychiatric research”, 7, pp89-100
 122. Lamers, F., Vogelzangs, N., Merikangas, K. R., De Jonge, P., Beekman, A. T. F., & Penninx, B. W. J. H. (2013). Evidence for a differential role of HPA-axis function, inflammation and metabolic syndrome in melancholic versus atypical depression. *Molecular psychiatry*, 18(6), 692-699.
 123. Lane, R. D., Reiman, E. M., Axelrod, B., Yun, L. S., Holmes, A., and Schwartz, G. E. (1998). Neural correlates of levels of emotional awareness.

- evidence of an interaction between emotion and attention in the anterior cingulate cortex. *J. Cogn. Neurosci.* 10, 525–535.
124. Lang P. J. (1995). The emotion probe. Studies of motivation and attention. *The American psychologist*, 50(5), 372–385.
 125. Lang P.J., Bradley M.M., Cuthbert B.N. (1997). “Motivated attention: affect, activation, and action”. In P.J. Lang, R.F. Simons, M.T. Balaban (a cura di), attention and orienting: sensory and motivational processes (pp. 97-135), Hillsdale: Erlbaum
 126. Lang, P. J., Bradley, M. M., & Cuthbert, B. N. (1998). Emotion, attention, and the startle reflex. *Psychological Review*, 105(3), 370-395.
 127. Lang, P. J., Greenwald, M. K., Bradley, M. M., & Hamm, A. O. (1993). Looking at pictures: affective, facial, visceral, and behavioral reactions. *Psychophysiology*, 30(3), 261–273.
 128. Lange, C. G., & Haupt, I. A. (1922). The emotions.
 129. Levy, M. N., & Martin, P. J. (1979). Autonomic regulation of the heart. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 1(2), 151-164
 130. Levy, MN (1984). Interazione simpatico-parasimpatica cardiaca Azioni. *Atti della Federazione*, 43, 2598–2602.
 131. Li, J. Z., Bunney, B. G., Meng, F., & Bunney, W. E. (2013). Circadian patterns of gene expression in the human brain and disruption in major depressive disorder. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110(24), 9950–9955.
 132. Li, J., Chen, J., Ma, N., Yan, D., Wang, Y., Zhao, X., Zhang, Y., & Zhang, C. (2019). Effects of corticosterone on the expression of mature brain-derived neurotrophic factor (mBDNF) and proBDNF in the hippocampal dentate gyrus. *Behavioural brain research*, 365, 150–156.
 133. Li, M., Zhou, L., Sun, X., Yang, Y., Zhang, C., Wang, T., & Fu, F. (2022). Dopamine, a co-regulatory component, bridges the central nervous system and the immune system. *Biomedicine & pharmacotherapy : Biomedecine & pharmacotherapie*, 145, 112458.
 134. Lopez-Duran, N. L., Nusslock, R., George, C., & Kovacs, M. (2012). Frontal EEG asymmetry moderates the effects of stressful life events on

- internalizing symptoms in children at familial risk for depression. *Psychophysiology*, 49(4), 510–521.
135. Luft, C. D., Takase, E., & Darby, D. (2009). Heart rate variability and cognitive function: effects of physical effort. *Biological psychology*, 82(2), 164–168.
 136. Lynn, R. (1966), *Attention, Arousal and the Orientation Reaction*, Pergamon, London
 137. Maes M. Depressione maggiore e attivazione del sistema di risposta infiammatoria. *Adv Esp Med Biol*. 1999; 461 : 25–46.
 138. Maier, S. F., & Seligman, M. E. P. (2016). Learned helplessness at fifty: Insights from neuroscience. *Psychological Review*, 123(4), 349.
 139. Maletic, V., Eramo, A., Gwin, K., Offord, S. J., & Duffy, R. A. (2017). The role of norepinephrine and its α -adrenergic receptors in the pathophysiology and treatment of major depressive disorder and schizophrenia: A systematic review. *Frontiers in Psychiatry*, 8.
 140. Mandler, G., Mandler, J. M., & Uviller, E. T. (1958). *Autonomic Perception Questionnaire (APQ)* [Database record]. APA PsycTests.
 141. Mather, M., & Thayer, J. F. (2018). How heart rate variability affects emotion regulation brain networks. *Current opinion in behavioral sciences*, 19, 98-104.
 142. Mayberg, H.S., Lozano, A.M., Voon, V., McNeely, H.E., Seminowicz, D., Hamani, C., ... Kennedy, S.H. (2005). Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron*, 45(5), 651-660. doi: 10.1016/j.neuron.2005.02.014
 143. Mehling W E, Price C, Daubenmier J J, Acree M, Bartmess E and Stewart A, The Multidimensional Assessment of Interoceptive Awareness (MAIA). *PLoS One*, 2012. 7(11): p. e48230
 144. Mehling WE, Acree M, Stewart A, Silas J, Jones A. La valutazione multidimensionale della consapevolezza interocettiva, versione 2 (MAIA-2) *PLoS One*. 2018; 13 :e0208034.
 145. Mennella, R., Messerotti Benvenuti, S., Buodo, G., & Palomba, D. (2015). Emotional modulation of alpha asymmetry in dysphoria: results from an

- emotional imagery task. *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology*, 97(2), 113–119.
146. Messerotti Benvenuti, S., Buodo, G., Dal Bò, E., & Palomba, D. (2020). Attention and affect in dysphoria: Insights from startle reflex modulation and cardiac deceleration. *Behaviour research and therapy*, 131, 103626. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2020.103626>
147. Mestanikova, A., Ondrejka, I., Mestanik, M., Hrtanek, I., Snircova, E., & Tonhajzerova, I. (2016). Electrodermal Activity in Adolescent Depression. *Advances in experimental medicine and biology*, 935, 83–88.
148. Michelini, G., Perlman, G., Tian, Y., Mackin, D. M., Nelson, B. D., Klein, D. N., & Kotov, R. (2021). Multiple domains of risk factors for first onset of depression in adolescent girls. *Journal of affective disorders*, 283, 20–29.
149. Mikšić, Š., Miškulin, M., Juranić, B., Rakošec, Ž., Včev, A., & Degmečić, D. (2018). Depression and Suicidality during Pregnancy. *Psychiatria Danubina*, 30(1), 85–90.
150. Miller AH, Maletic V, Raison CL. Infiammazione e suoi malesseri: il ruolo delle citochine nella fisiopatologia della depressione maggiore. *Psichiatria Biol.* 2009; 65 :732–741
151. Miller, A. H., & Raison, C. L. (2016). The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nature reviews. Immunology*, 16(1), 22–34.
152. Mneimne, M., McDermut, W., & Powers, A. S. (2008). Affective ratings and startle modulation in people with nonclinical depression. *Emotion (Washington, D.C.)*, 8(4), 552–559.
153. Mohrman, D. E., & Heller, L. J. (2014). *Cardiovascular Physiology*. McGraw-Hill Education.)
154. Monroe, S.M., Simons, A.D. (1991). Diathesis-stress theories in the context of life stress research: Implications for the depressive disorders. *Psychological Bulletin*, 110 (3), 406-425.
155. Moretta, T., & Messerotti Benvenuti, S. (2022). Early indicators of vulnerability to depression: The role of rumination and heart rate variability. *Journal of affective disorders*, 312, 217–224.

156. Moretta, T., & Messerotti Benvenuti, S. (2023). Familial risk for depression is associated with reduced P300 and late positive potential to affective stimuli and prolonged cardiac deceleration to unpleasant stimuli. *Scientific reports*, *13*(1), 6432
157. Moretta, T., Dal Bò, E., Dell'Acqua, C., Messerotti Benvenuti, S., & Palomba, D. (2021). Disentangling emotional processing in dysphoria: An ERP and cardiac deceleration study. *Behaviour Research and Therapy*, *147*(January), 103985.
158. Nandam, L. S., Brazel, M., Zhou, M., & Jhaveri, D. J. (2020). Cortisol and Major Depressive Disorder-Translating Findings From Humans to Animal Models and Back. *Frontiers in psychiatry*, *10*, 974.
159. Nappi, R. E., Molinaro, P., Battista, F., Bosoni, D., Cucinella, L., Piccinino, M., Rossini, R., & Tiranini, L. (2023). Riconoscere la sindrome premestruale/Disturbo disforico premestruale nella pratica clinica. *Clinical Practice*, *4*.
160. Nestler, E. J., M. Barrot, R. J. Dileone, A. J. Eisch, S. J. Gold And L. M. Monteggia (2002) Neurobiology of depression. *Neuron* 34: 13–25
161. Nicholas L., Dawkins K., Golden R.N. (1998) Psychoneuroendocrinology of depression: Prolactin, “Psychiatric Clinics of North America”, 21, pp. 341-58
162. Nutt DJ, Demyttenaere K, Janka Z, et al. L'altra faccia della depressione, effetto positivo ridotto: il ruolo delle catecolamine nella causa e nella cura. *J Psychopharmacol* 2007;21:461–471
163. Nutt, D. J. (2008). Relationship of Neurotransmitters to the Symptoms of Major Depressive Disorder. *J Clin Psychiatry*.
164. Ottaviani, C., Thayer, J. F., Verkuil, B., Lonigro, A., Medea, B., Couyoumdjian, A., & Brosschot, J. F. (2016). Physiological concomitants of perseverative cognition: A systematic review and meta-analysis. *Psychological bulletin*, *142*(3), 231–259. <https://doi.org/10.1037/bul0000036>
165. Otte, C., Gold, S. M., Penninx, B. W., Pariante, C. M., Etkin, A., Fava, M., ... & Schatzberg, A. F. (2016). Major depressive disorder. *Nature reviews Disease primers*, *2*(1), 1-20.

166. Otte, C., Gold, S., Penninx, B. *et al.* (2016). Major depressive disorder. *Nat Rev Dis Primers* **2**, 16065
167. Palomba, D. (2023). *Prospettive della psicofisiologia clinica*. Carocci.
168. Palomba, D., & Bertolotti, G. (2016). La variabilità della frequenza cardiaca e il biofeedback del tono vagale. *Psicoterapia Cognitiva e Comportamentale*, *22*(3).
169. Palomba, D., & Stegagno, L. (2004). *Psicofisiologia clinica*. Carocci.
170. Palomba, D., Angrilli, A., & Mini, A. (1997). Visual evoked potentials, heart rate responses and memory to emotional pictorial stimuli. *International journal of psychophysiology*, *27*(1), 55-67.
171. Pariante, C. M., & Lightman, S. L. (2008). The HPA axis in major depression: classical theories and new developments. *Trends in neurosciences*, *31*(9), 464-468
172. Park JH, Karmaus W, Zhang H: Prevalence and Risk Factors for Depressive Symptoms in Korean Women throughout Pregnancy and in Postpartum Period, *Asian Nursing Research* 2015; 9:219-225
173. Patron, E., Messerotti Benvenuti, S., Favretto, G., Gasparotto, R., & Palomba, D. (2014). Depression and reduced heart rate variability after cardiac surgery: the mediating role of emotion regulation. *Autonomic neuroscience : basic & clinical*, *180*, 53–58.
174. Patron, E., Messerotti Benvenuti, S., Favretto, G., Valfrè, C., Bonfà, C., Gasparotto, R., & Palomba, D. (2012). Association between depression and heart rate variability in patients after cardiac surgery: a pilot study. *Journal of psychosomatic research*, *73*(1), 42–46.
175. Patron, E., Messerotti Benvenuti, S., Favretto, G., Valfrè, C., Bonfà, C., Gasparotto, R., & Palomba, D. (2013). Biofeedback assisted control of respiratory sinus arrhythmia as a biobehavioral intervention for depressive symptoms in patients after cardiac surgery: a preliminary study. *Applied psychophysiology and biofeedback*, *38*(1), 1–9.
176. Patron, E., Munafò, M., Messerotti Benvenuti, S., Stegagno, L., & Palomba, D. (2020). Not All Competitions Come to Harm! Competitive

- Biofeedback to Increase Respiratory Sinus Arrhythmia in Managers. *Frontiers in neuroscience*, 14, 855.
177. Paulus, M. P., & Stein, M. B. (2010). Interoception in anxiety and depression. *Brain structure and Function*, 214, 451-463.
178. Penfield, W., & Rasmussen, T. (1950). *The cerebral cortex of man: A clinical study of localization of function*. Macmillan.
179. Peng, H., Wu, K., Li, J., Qi, H., Guo, S., Chi, M., ... e Ning, Y. (2014). Aumento dei tentativi di suicidio in giovani pazienti depressi con volume anormale della materia grigia temporale-parietale- limbica. *Giornale dei disturbi affettivi*, 165, 69-73.
180. Pennisi P., Sarlo M. (1998) Indici Elettrofisiologici in Psicologia, Coop. Libreria Editrice Universitaria di Padova, pp. 101-104
181. Penninx, B. W., Milaneschi, Y., Lamers, F., & Vogelzangs, N. (2013). Understanding the somatic consequences of depression: biological mechanisms and the role of depression symptom profile. *BMC medicine*, 11, 1-14.
182. Phillips, M. L., Ladouceur, C. D., & Drevets, W. C. (2008). A neural model of voluntary and automatic emotion regulation: implications for understanding the pathophysiology and neurodevelopment of bipolar disorder. *Molecular psychiatry*, 13(9), 833-857.
183. Pinkerton, D. J. V. (2023, gennaio). *Sindrome premestruale (Disturbo disforico premestruale; Tensione premestruale)*. University of Virginia Health System.
184. Pinna, T., & Edwards, D. J. (2020). A Systematic Review of Associations Between Interoception, Vagal Tone, and Emotional Regulation: Potential Applications for Mental Health, Wellbeing, Psychological Flexibility, and Chronic Conditions. *Frontiers in psychology*, 11, 1792.
185. Pitsillou, E., Bresnehan, S. M., Kagarakis, E. A., & et al. (2020). The cellular and molecular basis of major depressive disorder: Towards a unified model for understanding clinical depression. *Molecular Biology Reports*, 47(1), 753–770.
186. Porges SW (1991). Tono vagale: un mediatore autonomo dell'affetto, in *Cambridge Studies in Social and Emotional Development. The Development*

- of Emotion Regulation and Dysregulation* , a cura di Garber J., Dodge KA (Cambridge: Cambridge University Press;), 111–128.
187. Porges, S. W. (1993). *Body perception questionnaire*. University of Maryland Developmental Assessment Laboratory.
 188. Pruessner, M., Cullen, A. E., Aas, M., & Walker, E. F. (2017). The neural diathesis-stress model of schizophrenia revisited: An update on recent findings considering illness stage and neurobiological and methodological complexities. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *73*, 191-218.
 189. Purves, D. (Ed.). (2004). *Neuroscience* (3a ed.). Sinauer Associates.
 190. Purves, D., Augustine, G.J., Fitzpatrick, D., et al. (Eds.). (2012). *Neuroscience* (5th ed.). Sinauer Associates
 191. Rainone, A, Mancini, F. (2012). *dGli approcci cognitivi alla depressione* (Vol. 1), FrancoAngeli.
 192. Raison, C. L., Capuron, L., & Miller, A. H. (2006). Le citochine cantano il blues: l'infiammazione e la patogenesi della depressione. *Tendenze in immunologia*, *27*(1), 24-31.
 193. Rajkowska G. Istopatologia della corteccia prefrontale nella depressione maggiore: cosa ci dice sui circuiti monoaminergici disfunzionali? *Prog Brain Res* (2000) *126*: 397–412.
 194. Redlich, R. (2018). The limbic system in youth depression: Brain structural and functional alterations in adolescent in-patients with severe Depression. *Neuropsychopharmacology*, *43*, 546–554.
 195. Reiche, E. M., Nunes, S. O., & Morimoto, H. K. (2004). Stress, depression, the immune system, and cancer. *The Lancet. Oncology*, *5*(10), 617–625.
 196. Rottenberg, J., Gross, J. J., & Gotlib, I. H. (2005). Emotion context insensitivity in major depressive disorder. *Journal of abnormal psychology*, *114*(4), 627–639.
 197. Roy-Byrne, P.P., Davidson, K.W., Kessler, R.C., Asmundson, G.J.G., Goodwin, R.D., Kubzansky, L., Lydiard, R.B., Massie, M.J., Katon, W., Liden, S.K. & Stein, M.B. (2008). Anxiety disorders and comorbid medical illness. *General Hospital Psychiatry*, *30*, 208-225

198. Rua, R., & McGavern, D. B. (2018). Advances in Meningeal Immunity. *Trends in molecular medicine*, 24(6), 542–559.
199. Samouco, A. I. C. B., & Alves, S. P. (2022). Isoniazid-induced mania and the history of antidepressant drugs: Case report and literature review. *Bipolar Disorders*.
200. Sarchiapone, M., Gramaglia, C., Iosue, M., Carli, V., Mandelli, L., Serretti, A., Marangon, D., & Zeppegno, P. (2018). The association between electrodermal activity (EDA), depression and suicidal behaviour: A systematic review and narrative synthesis. *BMC psychiatry*, 18(1), 22.
201. Sarlo, M., Buodo, G., Munafò, M., Stegagno, L., & Palomba, D. (2008). Cardiovascular dynamics in blood phobia: Evidence for a key role of sympathetic activity in vulnerability to syncope. *Psychophysiology*, 45(6), 1038–1045.
202. Sarno, E., Moeser, A. J., & Robison, A. J. (2021). Neuroimmunology of depression. *Advances in pharmacology (San Diego, Calif.)*, 91, 259–292.
203. Schandry, R. (1981). Heart Beat Perception and Emotional Experience. *Psychophysiology*, 18(4), 483–488.
204. Schmaal, L., Hibar, D. P., Sämann, P. G., Hall, G. B., Baune, B. T., Jahanshad, N., Cheung, J. W., van Erp, T. G. M., Bos, D., Ikram, M. A., Vernooij, M. W., Niessen, W. J., Tiemeier, H., Hofman, A., Wittfeld, K., Grabe, H. J., Janowitz, D., Bülow, R., Selonke, M., Völzke, H., ... Veltman, D. J. (2017). Cortical abnormalities in adults and adolescents with major depression based on brain scans from 20 cohorts worldwide in the ENIGMA Major Depressive Disorder Working Group. *Molecular psychiatry*, 22(6), 900–909.
205. Schwartz G. E. (1979). Biofeedback and the behavioral treatment of disorders of dysregulation. *The Yale journal of biology and medicine*, 52(6), 581–596.
206. Scislo, T. J., & O'Leary, D. S. (2005). Purinergic mechanisms of the nucleus of the solitary tract and neural cardiovascular control. *Neurological research*, 27(2), 182–194.

207. Scrimin, S., Patron, E., Florit, E., Palomba, D., & Mason, L. (2017). The role of cardiac vagal tone and inhibitory control in pre-schoolers' listening comprehension. *Developmental psychobiology*, 59(8), 970–975.
208. Selye H. (1950). Stress and the general adaptation syndrome. *British medical journal*, 1(4667), 1383–1392.
209. Shen, MJ Il sistema nervoso autonomo cardiaco: un'introduzione. *Herzschr Elektrophys* **32** , 295–301 (2021).
210. Sherrington, CS (2023). L'azione integrativa del sistema nervoso. In *Produzione di conoscenza scientifica e medica, 1796-1918* (pp. 217-253). Routledge.
211. Shields, S.A., Mallory, M.E., & Simon, A. (1989). The Body Awareness Questionnaire: Reliability and validity. *Journal of Personality Assessment*, 53, 802-815.
212. Sica C, Coradeschi D, Ghisi M, Sanavio E. Beck Anxiety Inventory. Adattamento Italiano: Manuale. Florence: Organizzazioni Speciali; 2006
213. Siever, L. J., & Davis, K. L. (1985). Overview: toward a dysregulation hypothesis of depression. *The American journal of psychiatry*, 142(9), 1017–1031.
214. Slavich, G. M., & Irwin, M. R. (2014). From stress to inflammation and major depressive disorder: a social signal transduction theory of depression. *Psychological bulletin*, 140(3), 774.
215. Sloan, R. P., Shapiro, P. A., Bigger, J. T., Jr, Bagiella, E., Steinman, R. C., & Gorman, J. M. (1994). Cardiac autonomic control and hostility in healthy subjects. *The American journal of cardiology*, 74(3), 298–300.
216. Snyder, J. S., Ramchand, P., Rabbett, S., Radik, R., Wojtowicz, J. M., & Cameron, H. A. (2011). Septo-temporal gradients of neurogenesis and activity in 13-month-old rats. *Neurobiology of aging*, 32(6), 1149-1156.
217. Song, W., Li, H., Sun, F., Wei, S., Wen, X., & Ouyang, L. (2023). Fusion of pain avoidance and the contingent negative variation induced by punitive condition predict suicide ideation in a college population. *Behavioural brain research*, 438, 114210.

218. Spencer, R. L., & Deak, T. (2017). A users guide to HPA axis research. *Physiology & behavior*, 178, 43-65.
219. Stapelberg, NJ, Hamilton-Craig, I., Neumann, DL, Shum, DH e McConnell, H. (2012). *Mente e cuore: variabilità della frequenza cardiaca nel disturbo depressivo maggiore e nella malattia coronarica: una revisione e raccomandazioni*. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry* , 46 (10), 946-957.
220. Stegagno, L. (2010). *Psicofisiologia: Dalla genetica comportamentale alle attività cognitive*. Zenichelli.
221. Stein DJ, Hollander E, Liebowitz MR. *Neurobiology of impulsivity and impulse control disorders*. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1993;5:9-17.
222. Strange, BA e Dolan, RJ (2004). *Modulazione beta-adrenergica delle risposte emotive evocate dall'amigdala umana e dall'ippocampo*. *Atti dell'Accademia Nazionale delle Scienze degli Stati Uniti d'America*, 101, 11454–11458.
223. Strawbridge, R., Javed, R. R., Cave, J., Jauhar, S., & Young, A. H. (2023). *The effects of reserpine on depression: A systematic review*. *Journal of Psychopharmacology*, 37(3), 248–260.
224. Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS (2000) *Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis*. *Am J Psychiatry* 157(10):1552–1562.
225. Takahashi, H., Maehara, K., Onuki, N., Saito, T., & Maruyama, Y. (2003). *La ridotta contrattilità del ventricolo sinistro è indotta dal neurotrasmettitore acetilcolina, ma non dalla stimolazione vagale nei ratti*. *Diario del cuore giapponese*, 44, 257-270.
226. Tanapat, P., Galea, L. A., & Gould, E. (1998). *Stress inhibits the proliferation of granule cell precursors in the developing dentate gyrus*. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 16(3-4), 235-239.
227. Task Force della Società Europea di Cardiologia e del Nord Società americana di stimolazione ed elettrofisiologia. (1996). *Variabilità della frequenza cardiaca: standard di misurazione, interpretazione fisiologica e uso clinico*. *Circolazione*, 93, 1043-1065.

228. Thaipisuttikul P, Ittasakul P, Waleeprakhon P, Wisajun P, Jullagate S. Psychiatric comorbidities in patients with major depressive disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014 Nov 10;10:2097-103.
229. Thase M.E., Hahn C. & Berton O. (2014). Neurobiological Aspects of Depression. In I. H. Gotlib & C. L. Hammen (Eds.), *Handbook of depression* (pp. 240–258). The Guilford Press.
230. Thayer, J. F., & Brosschot, J. F. (2005). Psychosomatics and psychopathology: looking up and down from the brain. *Psychoneuroendocrinology*, 30(10), 1050–1058.
231. Thayer, J. F., Hansen, A. L., Saus-Rose, E., & Johnsen, B. H. (2009). Heart rate variability, prefrontal neural function, and cognitive performance: the neurovisceral integration perspective on self-regulation, adaptation, and health. *Annals of behavioral medicine*, 37(2), 141-153.
232. Thayer, J. F., & Lane, R. D. (2000). A model of neurovisceral integration in emotion regulation and dysregulation. *Journal of affective disorders*, 61(3), 201–216.
233. Thayer, J. F., Fischer, J. E., & Ryden, A. (2012). "Heart rate variability, the autonomic nervous system, and their associations with psychological and physical health." *European Journal of Personality*, 26(2), 108-123.
234. Thayer, J. F., Loerbroks, A., & Sternberg, E. M. (2011). Inflammation and cardiorespiratory control: the role of the vagus nerve. *Respiratory physiology & neurobiology*, 178(3), 387–394.
235. Timsit-Berthier, M., Delaunoy, J., Koninckx, N., & Rousseau, J. C. (1973). Slow potential changes in psychiatry. I. Contingent negative variation. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 35(4), 355–361.
236. Udupa, K., Sathyaprabha, T. N., Thirthalli, J., Kishore, K. R., Lavekar, G. S., Raju, T. R., & Gangadhar, B. N. (2007). Alteration of cardiac autonomic functions in patients with major depression: a study using heart rate variability measures. *Journal of affective disorders*, 100(1-3), 137–141.
237. van Stegeren, A. H., Goekoop, R., Everaerd, W., Scheltens, P., Barkhof, F., Kuijer, J. P., & others. (2005). Noradrenaline mediates amygdala activation

- in men and women during emotional material encoding. *NeuroImage*, 24, 898–909.
238. van Stegeren, A. H., Roozendaal, B., Kindt, M., Wolf, O. T., & Joëls, M. (2010). Interacting noradrenergic and corticosteroid systems shift human brain activation patterns during encoding. *Neurobiology of learning and memory*, 93(1), 56–65.
239. Visted, E., Vøllestad, J., Nielsen, M., & Schanche, E. (2018). Emotion Regulation in Current and Remitted Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Psychology*, 9.
240. Wager, T. D., Waugh, C. E., Lindquist, M., Noll, D. C., Fredrickson, B. L., and Taylor, S. F. (2009). Brain mediators of cardiovascular responses to social threat: part I: reciprocal dorsal and ventral sub-regions of the medial prefrontal cortex and heart-rate reactivity. *Neuroimage* 47, 821–835.
241. Watanabe, Y., Gould, E. e McEwen, BS (1992). Lo stress induce atrofia dei dendriti apicali dei neuroni piramidali CA3 dell'ippocampo. *Ricerca sul cervello* , 588 (2), 341-345.
242. Waters, A. M., Nazarian, M., Mineka, S., Zinbarg, R. E., Griffith, J. W., Naliboff, B., Ornitz, E. M., & Craske, M. G. (2014). Context and explicit threat cue modulation of the startle reflex: preliminary evidence of distinctions between adolescents with principal fear disorders versus distress disorders. *Psychiatry research*, 217(1-2), 93–99.
243. Watson K. Et al. (2018) insulin resistance, an unmasked culprit in the depressive disorders: promises for intervention, in “neuropharmacology”, 136, pp 327-34
244. Waxenbaum, J. A., Reddy, V., & Varacallo, M. (2023). Autonomic nervous system. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
245. Weinberg, A., Perlman, G., Kotov, R., & Hajcak, G. (2016). Depression and reduced neural response to emotional images: Distinction from anxiety, and importance of symptom dimensions and age of onset. *Journal of abnormal psychology*, 125(1), 26–39.

246. Weippert, M., Behrens, K., Rieger, A., Stoll, R., & Kreuzfeld, S. (2013). Heart rate variability and blood pressure during dynamic and static exercise at similar heart rate levels. *PloS one*, 8(12), e83690.
247. Wheat, A. L., & Larkin, K. T. (2010). Biofeedback of heart rate variability and related physiology: a critical review. *Applied psychophysiology and biofeedback*, 35, 229-242.
248. White, T., Holmes, D., & Bennett, D. (1977). Effects of instructions, biofeedback, and cognitive activities on heart rate control. *Journal of experimental psychology. Human learning and memory*, 3 4, 477-84.
249. Whitehead, W. E., Drescher, V. M., Heiman, P., & Blackwell, B. (1977). Relation of heart rate control to heartbeat perception. *Biofeedback and Self-regulation*, 2, 371-392.
250. Wulsin L.R., Singal B.M. (2003) do depressive symptoms increase the risk for the onset of coronary disease? A systematic quantitative review, in “psychosomatic medicine”, 65, pp. 201-10
251. Yang A.C. et al. (2011) reduced physiologic complexity is associated with poor sleep in patients with major depression and primary insomnia, in “journal of affective disorders”, 131, pp 179-85
252. Yarrington, J. S., Vinograd, M., Williams, A. L., Wolitzky-Taylor, K. B., Zinbarg, R. E., Mineka, S., Waters, A. M., & Craske, M. G. (2022). Fear-potentiated startle predicts longitudinal change in transdiagnostic symptom dimensions of anxiety and depression. *Journal of affective disorders*, 311, 399–406.
253. Yeomans, J. S., Li, L., Scott, B. W., & Frankland, P. W. (2002). Tactile, acoustic and vestibular systems sum to elicit the startle reflex. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 26(1), 1–11.
254. Zhang, FF, Peng, W., Sweeney, JA, Jia, ZY e Gong, QY (2018). Alterazioni della struttura cerebrale nella depressione: evidenza psicomorfológica. *Neuroscienze e terapie del SNC* , 24 (11), 994–1003.
255. Zhang, X., Xiang, S., Dong, D., Detre, J. A., Yao, S., & Rao, H. (2023). Persistent ventral anterior cingulate cortex and resolved amygdala hyper-

- responses to negative outcomes after depression remission: A combined cross-sectional and longitudinal study. *Biological Psychiatry*, 93(3), 268–278.
256. Zubin, J., & Spring, B. (1977). Vulnerability--a new view of schizophrenia. *Journal of abnormal psychology*, 86(2), 103–126.