



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA
Dipartimento di Psicologia Generale

Corso di Laurea Magistrale in Psicologia Clinica

Tesi di Laurea Magistrale

**Il ruolo moderatore della variabilità della frequenza cardiaca nella
relazione tra sintomatologia depressiva e funzioni esecutive in uno
scenario di realtà virtuale**

The moderator role of heart rate variability in the relationship between depressive symptoms and executive functions in a virtual reality scenario

Relatore

Prof. Claudio Gentili

Candidata

Giada Salvadori

Correlatrice

Dott.ssa Francesca Mura

Matricola

2054099

Anno Accademico 2022/2023

INDICE

1. Abstract	6
2. Introduzione	7

PRIMO CAPITOLO

3. Disturbo depressivo maggiore (DDM)	
3.1. Storia dei Disturbi dell'Umore	9
3.2. Criteri DSM-V, diagnosi ed epidemiologia	10
3.3. Eterogeneità della Depressione	14
3.4. Approccio categoriale e dimensionale: Research Domain Criteria (RDoC)	16
3.4.1. Positive e Negative Valence System: reattività e disposizione emozionale...	20
3.4.2. Cognitive System: funzionamento cognitivo nella depressione	21
3.5. Indici Elettrofisiologici	24
3.6. Ipotesi Monoaminergica	27
4. Depressione e Funzioni Esecutive	
4.1. Funzioni esecutive: definizioni	30
4.1.1. Una prospettiva life-span: dall'infanzia all'invecchiamento	32
4.1.2. Basi neurali e genetiche delle funzioni esecutive	34
4.2. Deficit delle funzioni esecutive nella depressione	35
5. Depressione e Heart Rate Variability (HRV)	
5.1. Sistema Nervoso Autonomo	39
5.1.1. La regolazione autonoma del cuore	42
5.2. Teoria Polivagale di Porges	45
5.3. Neurovisceral Integration Model (NIM)	47
5.4. L'Heart Rate Variability (HRV) o variabilità della frequenza cardiaca	50

5.4.1. Indici tempo-dominio	50
5.4.2. Indici frequenza-dominio	52
5.4.3. L'utilità clinica dell'HRV	53
5.5. HRV e depressione	54
5.5.1. Relazione tra HRV e depressione e funzioni esecutive	55

SECONDO CAPITOLO

6. Virtual Reality (VR)

6.1. Definizioni	57
6.2. Panoramica storica della realtà virtuale	59
6.3. Strumenti	61
6.4. Il senso di <i>presenza</i>	63

7. L'uso della realtà virtuale nella salute mentale

7.1. L'uso della realtà virtuale nella valutazione clinica	67
7.1.1. Focus sulla valutazione VR del funzionamento cognitivo	71
7.1.2. Valutazione VR nei Disturbi Affettivi	73
7.2. L'uso della realtà virtuale nel trattamento	75
7.2.1. Focus sul trattamento VR del funzionamento cognitivo	76
7.2.2. Trattamento VR nei Disturbi Affettivi	78
7.3. Implicazioni etiche e sociali nell'uso della VR	79

TERZO CAPITOLO

8. Lo studio

8.1. Scopo dello studio	81
8.2. Metodi	82
8.2.1. Il campione	83

8.2.2. Procedura	85
8.2.3. Questionari:	
8.2.3.1. <i>Patient Health Questionnaire -9 (PHQ-9)</i>	86
8.2.3.2. <i>Depression Anxiety Stress Scale - 21 (DASS-21)</i>	86
8.2.3.3. <i>Positive and Negative Affect Schedule (PANAS- SF)</i>	87
8.2.4. Intervista	88
8.2.5. Registrazione frequenza cardiaca ed estrazione del tacogramma	88
8.2.6. N-back Task	89
8.2.7. Trial Making Test-A e B (TMT-A e B)	90
8.2.8. Analisi dei dati	91
8.3. Risultati	
8.3.1. Analisi statistiche	92
8.3.2. Analisi di regressione	92
9. Discussione	97
10. Conclusioni e prospettive future	99
11. Bibliografia e sitografia	101

1. Abstract

Obiettivo: La sintomatologia depressiva risulta spesso associata ad una compromissione del funzionamento cognitivo, in particolare delle funzioni esecutive. Dalla letteratura si evince che individui con deficit nelle funzioni esecutive e individui con depressione maggiore mostrano frequentemente una ridotta variabilità della frequenza cardiaca (*Heart Rate Variability*, HRV), indice di integrazione centro-autonomica. Inoltre, l'uso tradizionale di test neuropsicologici nella valutazione del funzionamento cognitivo nei disturbi affettivi appare presentare limiti. Tali limitazioni potrebbero essere superate mediante l'implementazione della realtà virtuale (VR) che appare garantire una maggiore validità ecologica rispetto ai test carta e matita. Il presente elaborato di tesi intende indagare l'associazione tra sintomatologia depressiva, funzioni esecutive e variabilità della frequenza cardiaca e il potenziale ruolo moderatore dell'HRV nella suddetta relazione, servendosi di un ambiente virtuale.

Metodi: Il sotto-campione comprende 32 partecipanti, 16 con sintomi depressivi (punteggio al Patient Health Questionnaire ≥ 9) e 16 controlli sani (punteggio al Patient Health Questionnaire ≤ 5). Sono state raccolte registrazioni elettrocardiografiche durante lo svolgimento del Trail Making Test (TMT) e N-back Task in uno scenario di realtà virtuale, al fine di calcolare gli indici HRV.

Risultati: non sono state trovate differenze significative tra il gruppo sperimentale con sintomi depressivi e il gruppo di controllo. Inoltre, non è stata rilevata alcuna associazione significativa tra la sintomatologia depressiva, la variabilità della frequenza cardiaca e le prestazioni cognitive.

Conclusioni: la gravità della sintomatologia depressiva e una ridotta HF-HRV non risultano associate a scarse prestazioni cognitive. Lo studio risente di alcune limitazioni che dovrebbero essere considerate nell'interpretazione dei risultati. Tra queste risiedono la ridotta numerosità del campione, l'assenza di un riferimento a riposo per la misurazione dell'HRV e la mancanza di gravità severa dei sintomi depressivi. Si auspica che il superamento di questi limiti da parte di studi futuri possa mirare a valutare l'associazione tra sintomatologia depressiva, funzionamento esecutivo e HRV, indagandone il potenziale ruolo moderatore, in quanto possibilmente utile nell'ambito dell'assessment psicodiagnostico.

Parole chiave: depressione, variabilità della frequenza cardiaca, funzionamento cognitivo, funzioni esecutive, realtà virtuale.

2. Introduzione

Il disturbo depressivo maggiore (DDM) è una sindrome altamente eterogenea che colpisce gravemente il funzionamento psicosociale e la qualità di vita dei pazienti. Sebbene sia tradizionalmente considerata di natura affettiva, le ricerche degli ultimi decenni hanno dimostrato un'elevata associazione tra la depressione maggiore e una considerevole compromissione del funzionamento cognitivo, in particolare delle funzioni esecutive. Tuttavia, l'entità della compromissione delle funzioni esecutive nella depressione è ancora oggetto di dibattito (Snyder, 2013); le dimensioni dell'effetto differiscono notevolmente tra gli studi e le relazioni esistenti vanno da nessuna compromissione rilevante (Grant et al., 2001) a un grave calo delle prestazioni (Porter, 2003). Pertanto, si intende indagare l'intensità dell'associazione tra depressione e menomazioni nel funzionamento esecutivo.

Anche i meccanismi che moderano la suddetta relazione risultano mostrarsi poco chiari. Negli ultimi anni la letteratura ha indagato con particolare interesse la funzionalità del sistema nervoso autonomo (SNA) come potenziale meccanismo alla base di questa relazione. Ciò è interessante in quanto vi è ampia evidenza di disfunzione autonoma nei disturbi depressivi e di influenza del SNA sul funzionamento cognitivo. Al fine di indagare il ruolo moderatore del sistema nervoso autonomo nella relazione tra depressione maggiore e funzioni esecutive, il presente studio ha preso in esame la variabilità della frequenza cardiaca o *heart rate variability* (HRV), marker elettrocardiografico non invasivo che riflette l'attività delle componenti simpato-vagali. L'analisi della variabilità della frequenza cardiaca offre molteplici indici, associati ad uno specifico significato funzionale. Mediante l'impiego di un campione costituito da un gruppo sperimentale con sintomi depressivi e un gruppo di controllo costituito da volontari sani, l'analisi proposta in questo elaborato intende fornire ulteriori informazioni circa l'influenza dell'HRV sul funzionamento cognitivo, in particolare sulle funzioni esecutive, in relazione alla sintomatologia depressiva durante l'esecuzione di compiti cognitivi, sfruttando uno scenario di realtà virtuale che appare aumentare la validità ecologica dei compiti. A tale scopo è stato trattato un indice ottenuto dalla potenza della banda *high frequency* (HF-HRV), indice del tono vagale. L'HF-HRV appare un indice di integrazione centro-autonomica, associato a flessibilità psicologica e comportamentale, nonché a performance cognitive. Difatti, alcuni studi hanno mostrato un'associazione tra elevata HF-HRV e migliori performance in compiti che riguardano l'utilizzo di funzioni esecutive. Parallelamente, è stata rilevata un'associazione positiva tra bassa HF-HRV e il rischio di deterioramento cognitivo.

Per il raggiungimento degli obiettivi sopracitati, è stata analizzata la relazione tra:

- La sintomatologia depressiva, misurata mediante il Patient Health Questionnaire – 9 (PHQ-9), impiegato nella discriminazione del campione sperimentale da quello di controllo;
- Le prestazioni cognitive in test neuropsicologici, quali Trial Making Test-B e N-Back task;
- La variabilità della frequenza cardiaca, associata al funzionamento autonomico.

PRIMO CAPITOLO

3. DISTURBO DEPRESSIVO MAGGIORE (DDM)

3.1. Storia dei Disturbi dell'Umore

Il Disturbo Depressivo Maggiore (DDM) o Depressione Maggiore è il disturbo mentale maggiormente diffuso tra i Disturbi dell'Umore, con una prevalenza stimata del 13.5-21.2% (Kessler e Walters, 1998; Turner e Gil, 2002; Kessler et al., 2005). Dal 2020 l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha classificato la depressione come la seconda causa di disabilità nel mondo (Murray e Lopez, 1996). In riferimento all'evoluzione storica, articolata in tre diverse fasi, la concezione moderna di Depressione ha origine da precedenti formulazioni del concetto di *Melanconia* o *Melancolia* (Kendler, 2020). Prima della nascita della psichiatria moderna, alla fine del XVIII il concetto di melanconia differiva sostanzialmente da quello della visione odierna di depressione, che non è emersa fino alla fine del XIX secolo (Jackson, 1986; Kendler, 2016). Nella prima fase storica (1780-1830), molti autori sostengono che la melanconia sia anzitutto un disturbo dell'intelletto, spesso – ma non sempre – accompagnato dalla tristezza. Nella sua influente nosologia, William Cullen, medico e figura di spicco dell'Illuminismo scozzese, colloca la melanconia all'interno della classe delle nevrosi e dell'ordine delle *vésanie* – malattie mentali o follia – definendola come “*un disturbo delle funzioni della facoltà di giudizio della mente, senza febbre o sonnolenza*” o “*follia parziale*” (Cullen, 1808). Per “follia parziale”, Cullen intende una condizione in cui i deliri sono limitati, lasciando all'individuo affetto, aree di funzionamento intellettivo intatte. Anche Pinel (1806) descrive la melanconia come “*una condizione caratterizzata da deliri circoscritti e accompagnata da una tristezza profonda, da uno stato di abbattimento e da un ardente amore per la solitudine*”. La melanconia è, dunque, concepita come un disturbo di natura psicotica, differenziato dalla mania per essere una “follia parziale” piuttosto che completa, con deliri definiti e circoscritti (Berrios, 1996). Nella seconda fase (1850-1860) la visione dominante di melanconia come disturbo primario dell'intelletto viene messa in discussione. Joseph Guislain, alienista belga e direttore dell'ospedale psichiatrico di Gand, fa un primo passo verso l'attuale concetto di disturbi dell'umore. Descrive, nel suo testo del 1852, forme elementari di malattie mentali, una delle quali era la *mélancolie*, definita come “dolore mentale”, in cui è sottolineata la presenza di sentimenti di tristezza (Guislain, 1852). Tale nosografia viene inserita in una

categoria di melanconia non delirante, caratterizzata da un'esagerazione di sentimenti affettivi e priva di compromissioni a livello intellettuale. La terza fase (1860-1900) sancisce il passaggio dall'idea di melanconia come disturbo dell'intelletto a disturbo dell'umore (Kendler, 2020). Tra i più importanti neuropsichiatri di lingua tedesca della fine del XIX, Richard von Krafft-Ebing, nella sua monografia dedicata alla melanconia, descrive ogni sintomo caratteristico della depressione (Krafft-Ebing, 1874). Secondo l'autore, alla base della melanconia vi è un'emozione di "dolore psicologico": a causa di non specificate disfunzioni cerebrali, le normali esperienze psicologiche si trasformano in dolore ed angoscia (Krafft-Ebing, 1903). I sentimenti familiari di piacere o dolore dell'individuo cambiano, così come la natura delle sue relazioni con il mondo esterno. Vi può essere una profonda anedonia: l'incapacità di sperimentare la felicità in una qualsiasi forma può essere insopportabile, portando alla disperazione. I cambiamenti cognitivi pongono enfasi sull'impotenza e scarsa fiducia in se stessi. Infine, l'interesse per il mondo e la motivazione sono ridotti (Kendler, 2016). Parallelamente, nel 1893 appare il *Compendio di psichiatria* di Emil Kraepelin, psichiatra e neurologo tedesco, in cui vengono definite diagnosi psichiatriche che comprendono melanconia e mania. In altre parole, Kraepelin tratta i cosiddetti "disturbi mentali periodici" suddivisi in forme deliranti, maniacali, depressive e circolari (Kraepelin, 1893). Rispetto alle precedenti edizioni, l'autore ha differenziato gli stati dell'umore anormali in modo più dettagliato, suddividendo gli stati maniacali e depressivi in varie sottocategorie e aggiungendo anche un ampio gruppo di stati misti (Mondimore, 2005).

Pertanto, gli scritti di Krafft-Ebing (1874) e Kraepelin (1893) riflettono il culmine nello sviluppo della concezione moderna di depressione, come disturbo dell'umore. Si pongono, inoltre, le basi per la moderna psichiatria medico-scientifica enfatizzando un metodo basato sull'osservazione clinica di segni e sintomi ordinati in categorie diagnostiche ed evidenziando l'importanza del decorso della malattia (Mondimore, 2005).

3.2. Criteri DSM-5, diagnosi ed epidemiologia

La depressione maggiore è entrata ufficialmente nella nomenclatura psichiatrica nel 1980 con la pubblicazione del Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali (DSM-III) (American Psychiatric Association, 1980; Hirshbein, 2007). L'applicazione di tecniche di analisi multivariata ha supportato due diversi sottotipi di depressione: la *depressione endogena*, o melanconia, mostra un modello caratteristico di sintomi che prevede incapacità di provare

piacere, sentimenti persistenti di tristezza e disperazione, mancanza di motivazione, pensieri suicidari e stanchezza. La *depressione non endogena*, nevrotica o reattiva, risulta meno chiaramente definita. La differenza sostanziale tra le due nosologie è riconducibile alla presenza o meno di un evento scatenante per un episodio depressivo (Nelson e Charney, 1981). Tale distinzione, basata sull'uso rigoroso di criteri diagnostici, è stata progettata al fine di aumentare la riproducibilità delle principali categorie diagnostiche tramite osservazioni fenomenologiche dei sintomi e ridurre le inferenze potenzialmente soggettive sulle cause degli stessi sintomi (Lynch et al., 2020). Nel corso delle successive revisioni la ripartizione in depressione endogena e reattiva è stata abbandonata e sono seguiti alcuni cambiamenti all'interno dei criteri diagnostici del Disturbo Depressivo Maggiore, che hanno influenzato il modo in cui la diagnosi viene utilizzata sia in contesti clinici che di ricerca (Monroe e Anderson, 2015) (Tabella 1).

Disturbo depressivo maggiore
A. Cinque (o più) dei seguenti sintomi sono stati contemporaneamente presenti durante un periodo di 2 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, come riportato dall'individuo (per es., si sente triste, vuoto/a, disperato/a) o come osservato da altri (per es., ap- pare lamentoso/a).
2. Marcata diminuzione di interesse o piacere per tutte, o quasi tutte, le attività per la maggior parte del giorno, quasi tutti i giorni (come indicato dal resoconto soggettivo o dall'osservazione).
3. Significativa perdita di peso, non dovuta a dieta, o aumento di peso (per es., un cambiamento superiore al 5% del peso corporeo in un mese) oppure diminuzione o aumento dell'appetito quasi tutti i giorni.
4. Insonnia o ipersonnia quasi tutti i giorni.
5. Agitazione o rallentamento psicomotori quasi tutti i giorni (osservabile dagli altri; non semplicemente sentimenti soggettivi di essere irrequieto/a o rallentato/a).
6. Faticabilità o mancanza di energia quasi tutti i giorni.
7. Sentimenti di autosvalutazione o di colpa eccessivi o inappropriati (che possono essere deliranti), quasi tutti i giorni (non semplicemente autoaccusa o sentimenti di colpa per il fatto di essere ammalato/a).
8. Ridotta capacità di pensare o di concentrarsi, o indecisione, quasi tutti i giorni (come impressione soggettiva o osservata da altri).
9. Pensieri ricorrenti di morte (non solo paura di morire), ricorrente ideazione suicidaria senza un piano specifico o un tentativo di suicidio o un piano specifico per commettere suicidio.
B. I sintomi causano disagio clinicamente significativo o compromissione del funzionamento in ambito sociale, lavorativo o in altre aree importanti.
C. L'episodio non è attribuibile agli effetti fisiologici di una sostanza o a un'altra condizione medica.

Tabella 1. DSM-5 (2013) criteri Disturbo depressivo maggiore.

L'ultima edizione del DSM (2013) vede il DDM inserito nella categoria "Disturbi depressivi", differenziata dalla categoria "Disturbi bipolari e correlati". È definito da uno o più episodi depressivi maggiori (EDM) e dall'assenza di mania e ipomania (Uher et al., 2014). Per soddisfare i criteri per un EDM, è necessario che cinque dei nove sintomi siano presenti durante lo stesso periodo di due settimane. Uno di questi deve essere necessariamente umore depresso o anedonia¹. Sebbene questo sia un modo semplice e pratico per decidere sulla diagnosi, è importante notare che il conteggio dei sintomi ha solo una debole relazione con le misure di gravità e menomazione della depressione (Lux et al., 2010). Sintomi come perdita di interesse, sentimenti di inutilità e suicidio contribuiscono maggiormente ad indicare gravità e prognosi del disturbo, rispetto ai cambiamenti dell'appetito o del sonno (Uher et al., 2008; Uher et al., 2012). Inoltre, alcuni sintomi comunemente presenti durante gli episodi depressivi e rilevanti per la prognosi non fanno parte dei criteri diagnostici del DSM. Un esempio è l'irritabilità, che si osserva in circa il 40% dei pazienti con DDM, contribuisce alla gravità dell'episodio e predice la recidiva (Fava et al., 2010). L'irritabilità fa parte dei criteri per il Disturbo d'Ansia Generalizzato (GAD), ma non è incluso nei criteri per DDM (Uher et al., 2013). A tal proposito, è importante considerare l'elevato tasso di comorbilità con altri disturbi mentali e la difficoltà di elaborare una diagnosi differenziale. La depressione maggiore si verifica frequentemente con i disturbi d'ansia e con i disturbi da uso di sostanze (Goldman et al., 1999). È significativamente associata anche ad un'ampia varietà di disturbi fisici cronici, tra cui artrite, asma, cancro, malattie cardiovascolari, diabete, ipertensione, disturbi respiratori cronici e dolore cronico (Kessler e Bromet, 2013). I sintomi di alcune condizioni mediche generali concomitanti possono sovrapporsi a quelli della depressione e possono essere attribuiti a tale condizione in comorbilità, rendendo complesso il procedimento diagnostico differenziale (Uher et al., 2013). Un problema di attribuzione simile può verificarsi quando un paziente sta assumendo farmaci che possono causare sintomi depressivi. Analogamente, la depressione può simulare altri disturbi psichiatrici – ad esempio, la demenza – e quindi confondere il processo diagnostico. Pertanto, sulla base dell'anamnesi e dell'esame obiettivo del paziente, può essere opportuno considerare altri disturbi psichiatrici, condizioni mediche generali, farmaci, per perseguire indagini diagnostiche pertinenti (Goldman et al., 1999). Per elaborare una diagnosi di DDM è, inoltre, indispensabile valutare che ogni sintomo rappresenti un cambiamento distintivo rispetto al precedente funzionamento dell'individuo

¹ Perdita di piacere o interesse.

(Uher, 2013). La depressione è, infatti, associata ad una compromissione del funzionamento della vita quotidiana (Papakostas et al., 2004). Diversi studi hanno indagato come la depressione influisce sul funzionamento della vita quotidiana nella fase acuta della malattia, dimostrando che il DDM ha una specifica influenza su diversi aspetti delle prestazioni lavorative, tra cui la produttività, l'attenzione e i giorni di assenza (Wang et al., 2004; Adler et al., 2006). Contesti centrali del funzionamento della vita riguardano la famiglia e le relazioni sociali, ancora una volta dimostratesi compromesse nei pazienti depressi. Tra gli aspetti disfunzionali si osserva tensione domestica, irritabilità sociale, tensione finanziaria, limitazioni nel funzionamento lavorativo e cattivo stato di salute (Papakostas et al., 2004).

Da un punto di vista epidemiologico, i dati disponibili indicano che esiste un'ampia variabilità nelle stime di prevalenza nel mondo, ma che altri aspetti dell'epidemiologia descrittiva, come il decorso, i correlati sociodemografici e i costi sociali della depressione maggiore, risultano abbastanza coerenti tra i paesi (Kessler e Bromet, 2013). In generale, i disturbi depressivi sono comuni nella popolazione generale, con una prevalenza di circa il 2-4% per la depressione maggiore e un rischio di sviluppo di circa il 20% (Kessler et al., 1994). L'elevata variabilità nelle stime di prevalenza deriva da differenze metodologiche critiche tra gli studi. Infatti, non esistendo test di laboratorio che possano definire i disturbi psichiatrici, la metodologia basata su interviste strutturate e criteri operativi è considerata il "*gold standard*" nella misurazione della prevalenza della DDM, portando a differenze significative (Katon e Schulberg, 1992). È di comune accordo in letteratura una notevole eterogeneità nel decorso longitudinale della depressione maggiore. Questa è per definizione un disturbo episodico, definito da periodi discreti caratterizzati da tono dell'umore ridotto, interposti tra periodi di eutimia. Si incontra, dunque, una sostanziale differenza nelle dinamiche temporali di questi episodi, in termini di età di insorgenza, frequenza degli episodi e durata del recupero (Lynch et al., 2020). L'esordio della malattia in infanzia o in adolescenza e la ricerca di un trattamento per la depressione maggiore rappresentano fattori in grado di influenzare il decorso del DDM, spesso caratterizzato da ricorrenza nelle ricadute e cronicità (Kessler et al., 2007). Allo stesso tempo, studi epidemiologici di comunità rilevano che anche il genere e lo stato civile risultano essere associati alla depressione. Le donne hanno tipicamente un rischio doppio di sviluppare depressione maggiore rispetto agli uomini (Van de Velde et al., 2010). Alcuni studi hanno mostrato come lo stato civile e l'età di esordio appaiano agire come fattori di rischio per un'ulteriore recidiva durante il decorso del disturbo (Kessing et al., 2000). Si osserva infatti che le persone separate o divorziate hanno tassi significativamente più alti di depressione maggiore, rispetto a quelli attualmente sposati (Weissman et al., 1996; Andrade et al., 2007). Tuttavia, la

relazione tra variabili sociodemografiche o eventi di vita e decorso della malattia risulta essere più complessa di quanto riscontrato in studi precedenti, senza considerare la componente di eterogeneità individuale (Kessing et al., 1998).

Data l'età di insorgenza tipicamente precoce, vi è l'aspettativa che il DDM abbia effetti negativi sulle transizioni critiche dello sviluppo, in particolare: formazione scolastica, stabilità coniugale, occupazione e successo finanziario (Kessler et al., 1997; Breslau et al., 2008; Insel et al., 2008; Breslau et al., 2011). Ad esempio, diversi studi mostrano che il DDM è significativamente associato ad una probabilità di circa il 60% di fallimento nel completare la scuola secondaria (Breslau et al., 2008). Meno studi hanno preso in considerazione gli effetti della depressione clinica sul funzionamento coniugale, mostrando però conseguenze avverse significative (Coyne et al., 2002).

Un modo ampiamente concordato per spiegare l'elevata variazione dei dati epidemiologici è stato quello di descrivere la depressione come una condizione eterogenea (Monroe e Anderson, 2015), superando la convinzione che la depressione maggiore sia un'entità omogenea (Goldberg, 2011).

3.3. Eterogeneità della depressione

La depressione è eterogenea (Monroe e Anderson, 2015). Secondo le pratiche correnti, a due diversi individui può essere diagnosticato un episodio di depressione maggiore senza condivisione di alcun sintomo. Sebbene i pazienti possano avere sintomi in comune, esistono costellazioni uniche e alternative di segni e sintomi che possono qualificarsi per una diagnosi formale di depressione maggiore (American Psychiatric Association, 2013). Infatti, l'eterogeneità si riferisce alla variazione di segni (manifestazioni osservabili), sintomi (manifestazioni soggettive) o sindromi (combinazione di segni e sintomi associati alla depressione). Pertanto, l'espressione fenotipica della depressione può variare sostanzialmente da una persona all'altra (Monroe e Anderson, 2015). In riferimento ai sintomi clinici, un approccio comune allo studio dei sottotipi di depressione è quello di identificare i sintomi che tendono a coesistere in sottotipi di pazienti e quindi verificare se tali sottogruppi sono associati a particolari esiti clinici (Lynch et al., 2020). Questo lavoro ha permesso di identificare forme di depressione atipica, stagionale, malinconica, psicotica e ansiosa (Gold et al., 2002). I sistemi di classificazione dei disturbi mentali hanno affrontato la suddetta eterogeneità invocando anche l'idea che un singolo paziente possa sviluppare più di un disturbo contemporaneamente. La depressione mostra alti tassi di comorbidità e i casi di depressione pura risultano essere

l'eccezione: circa il 75% dei pazienti con depressione soddisferà i criteri per almeno un'ulteriore diagnosi psichiatrica, come il disturbo d'ansia generalizzato, il disturbo da stress post-traumatico, disturbo da deficit di attenzione e iperattività, disturbo ossessivo-compulsivo o altro disturbo d'ansia (Kessler et al., 1996). È probabile, per esempio, che la depressione accompagnata da sintomi ansiosi, definisca una forma di "depressione ansiosa". La dicitura "*disturbo d'ansia in comorbilità con depressione maggiore*" descrive una reazione depressiva della durata di sole 2 settimane, insorta in una persona i cui sintomi ansiosi dovrebbero essere presenti per un minimo di 6 mesi, delineando una condizione più restrittiva della depressione ansiosa (Goldberg, 2011). Pertanto, il concetto di comorbilità non ha portato allo sviluppo di raccomandazioni opportune per la comprensione dei modi molto diversi in cui il disturbo depressivo può presentarsi in persone differenti. Nel complesso, questa eterogeneità fenotipica o *orizzontale* è limitata alle caratteristiche osservabili della depressione (Monroe e Anderson, 2015).

L'eterogeneità si riferisce anche alla variazione delle cause, nonché all'eziologia, della depressione. Diverse cause possono portare al fenotipo condiviso di depressione: una persona può manifestare sintomi depressivi in risposta ad uno stress di vita, mentre un'altra può divenire depressa a causa di una predisposizione genetica. Questa eterogeneità eziologica o *verticale* implica l'attribuzione di cause specifiche ai distinti sottotipi di depressione (Monroe e Anderson, 2015). Tuttavia, tale forma di eterogeneità può essere più complessa da individuare. Le cause della depressione sono spesso definite "multifattoriali". Questa posizione aggrava il problema dell'eterogeneità. In primo luogo, significa che molti fattori interagenti contribuiscono alla fenotipizzazione specifica di depressione. Tra i fattori individuali, la maggior parte di questi sono facilmente riconoscibili come estensioni di comuni stati emotivi. Includono anche aspetti cognitivi e fisici in risposta alla vita quotidiana e ad eventi meno frequenti dell'esistenza umana (Monroe e Anderson, 2015). In secondo luogo, la depressione rappresenta una sindrome eterogenea guidata da meccanismi genetici e neurofisiologici variabili, che danno origine a profili sintomatologici, traiettorie cliniche e risposte al trattamento differenti (Lynch et al., 2020). Con l'avvento di studi di associazione genome-wide su larga scala (GWAS) condotti su migliaia di soggetti, vi è un elevato ottimismo verso una comprensione approfondita delle basi genetiche della depressione unipolare (Ormel et al., 2019). Più analisi GWAS su larga scala hanno identificato almeno 87 varianti di rischio genetico riproducibili, associate alla neurotrasmissione eccitatoria, alla struttura sinaptica e alle funzioni dendritiche (Hyde et al., 2016). Queste varianti sembrano spiegare solo una piccola parte dell'eterogeneità della depressione (Ormel et al., 2019) e ognuna conferisce una

percentuale di rischio minima nello sviluppo della depressione. Ciò implica che la depressione comporti una complessa combinazione di fattori di rischio genetici che interagiscono con fattori di stress, eventi avversi e altri fattori ambientali (Lynch et al., 2020). Parallelamente, recenti studi di Risonanza Magnetica Funzionale (fMRI), finalizzati a comprendere l'eterogeneità diagnostica del disturbo depressivo maggiore, hanno cercato di identificare sottotipi depressivi, articolati in categorie, e le loro differenze (Lynch et al., 2020). Price et al. (2017) hanno raggruppato 68 pazienti con depressione e 24 soggetti di controllo sulla base di misure fMRI di connettività funzionale nel Default Mode Network (DMN)², rete di controllo cognitivo e affettivo durante un compito di induzione dell'umore positivo. La loro analisi ha mostrato due diversi cluster di connettività nei soggetti depressi: il primo sottotipo era caratterizzato dalla ridotta connettività nella DMN, il secondo mostrava un'iperconnettività nelle aree legate alla valutazione delle situazioni emotive, che a sua volta prevedeva sintomi depressivi gravi e un basso tono dell'umore. Questo suggerisce che esiste un "percorso finale comune", attraverso il quale complessi causali alternativi convergono, danno inizio e orchestrano le caratteristiche della depressione (Akiskal e McKinney, 1975). Pertanto, a lungo termine la comprensione delle basi biologiche e genetiche dell'eterogeneità diagnostica nella depressione potrebbe fornire informazioni sui meccanismi di malattia specifici del sottotipo e facilitare la scoperta di biomarker prognostici per lo sviluppo di strategie di trattamento personalizzate (Lynch et al., 2020).

3.4. Approccio categoriale e dimensionale: Research Domain Criteria (RDoC)

L'identificazione di sottotipi depressivi, fondata su caratteristiche comportamentali, neurali e genetiche, potrebbe rappresentare un utile passo verso la comprensione della fisiopatologia della depressione e lo sviluppo di nuovi trattamenti (Lynch et al. 2020). Ciò ha motivato la definizione di due principali approcci all'analisi dell'eterogeneità basata su dati comportamentali, biochimici e di neuroimaging: l'approccio categoriale, basato sugli attuali sistemi diagnostici e l'approccio dimensionale (Clementz et al., 2016). L'approccio categoriale permette di distinguere i pazienti in sottogruppi o categorie sulla base di misure cerebrali e risultati a test self-report che valutano differenze nei sintomi clinici. Tale approccio è stato utilizzato in due studi che hanno raggruppato pazienti con DDM sulla base di misure di

² Nelle neuroscienze il DMN o *sistema della condizione di default* è una rete su larga scala costituita da regioni cerebrali interagenti funzionalmente (Buckner et al., 2008).

connettività funzionale (Feder et al., 2017) e strutturale (Cheng et al., 2014). È stato così possibile identificare due sottotipi depressivi, caratterizzati rispettivamente da un aumento e una diminuzione diffusa della connettività, associati a differenze nella durata (Feder et al., 2017) e nell'età di esordio (Cheng et al., 2014). Sebbene le differenze metodologiche complichino confronti diretti tra questi studi, si ritiene che gli approcci di clustering categoriale siano promettenti e in grado di scoprire sottotipi depressivi che differiscono in termini clinicamente significativi tramite misure cerebrali (Lynch et al., 2020). Al contrario, in riferimento all'eterogeneità eziologica della depressione maggiore e alla possibilità di realizzare nuovi approcci specifici al trattamento, il sistema di classificazione categoriale è piuttosto limitato (Morris e Cuthbert, 2022). I progressi verso la conoscenza delle cause sottostanti gli stati depressivi e nuovi approcci alla prevenzione e al trattamento possono trarre vantaggio dalla concettualizzazione dimensionale alternativa. Invece di attribuire ciascun soggetto ad un sottogruppo categorico, l'approccio dimensionale assegna a ciascun soggetto uno o più punteggi continui, quantificando le dimensioni collegate di disfunzione cerebrale, sintomi clinici e comportamenti (Lynch et al., 2020). Questo riflette la logica di base dell'approccio dimensionale secondo la quale ogni caratteristica o sintomo viene definito lungo un continuum che si distribuisce da un funzionamento normale ad uno patologico, all'interno del quale si colloca intensità e gravità (Monroe e Anderson, 2015). Tale modello è motivato dall'iniziativa del *National Institute of Mental Health* (NIMH) (Insel, 2014). Con l'intento di migliorare la comprensione neuroscientifica dei meccanismi patologici che contribuiscono alle caratteristiche fondamentali dei disturbi mentali, il NIMH ha sviluppato i *Research Domain Criteria* (RDoC) per la caratterizzazione transdiagnostica dei modelli preclinici e clinici della disregolazione neurocomportamentale (Ahmed et al., 2018). Tale iniziativa nasce con l'obiettivo di "sviluppare, a fini di ricerca, nuovi modi di classificare disturbi mentali basati su dimensioni comportamentali e misure neurobiologiche" (NIMH, 2010).

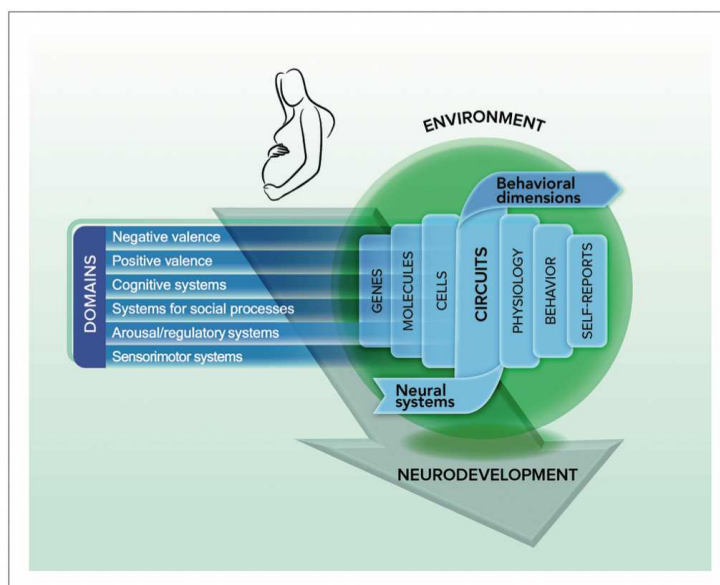


Figura 1. Diagramma del framework RDoC, illustrazione dei fattori di Neurosviluppo, Ambiente, Domini e Unità di Analisi (Cuthbert, 2022).

Il framework bidimensionale della matrice RDoC è costituito da cinque domini o costrutti, che includono Sistemi di Valenza Positiva, che guidano le reazioni agli stimoli positivi, Sistemi di Valenza Negativa, che guidano quelle a stimoli avversi, la Cognizione, i Sistemi di Elaborazione Sociale, responsabili del comportamento interpersonale e Sistemi di Arousal/Regolazione, coinvolti nella regolazione omeostatica (Carcone e Ruocco, 2017). Al loro interno il comportamento e il funzionamento umano sono studiati attraverso unità di analisi (ad esempio, elementi genetici, molecolari, fisiologiche, cliniche e circuiti neurali) (Ahmed et al., 2018). La concettualizzazione di RDoC include processi di sviluppo e le interazioni con l'ambiente come dimensioni ortogonali, che dovrebbero contribuire alle ipotesi e alle conclusioni derivate dalla struttura organizzativa della matrice. La loro assenza da quest'ultima è dovuta solo ai limiti della rappresentazione bidimensionale (Morris e Cuthbert, 2022). Pertanto, all'interno dell'RDoC, le forme di psicopatologia sono viste come disturbi del neurosviluppo con interruzioni fondamentali in specifici circuiti cerebrali, articolati in differenti unità di analisi, che vanno dai geni e molecole alla fisiologia, comportamento e self-report, che devono essere intese in termini di specifiche influenze ambientali e contestuali (Cuthbert e Insel, 2013).

Nuovi sforzi di ricerca sulla depressione sono stati condotti utilizzando il quadro della matrice RDoC (Woody e Gibb, 2015). Come precedentemente identificato, la depressione è una condizione comune ed eterogenea (Leventhal et al., 2008; Hasler e Northoff, 2011). Suddividendo la depressione maggiore in fenotipi basati su raggruppamenti di particolari

sintomi chiave, i biomarcatori che rappresentano espressioni più dirette della neurofisiologia e della genetica sottostante, potrebbero essere definiti (Gottesman e Gould, 2003; Hasler e Northoff, 2011). Nelle popolazioni depresse, la distinzione tra sintomi somatici (esempio, affaticamento, compromissione psicomotoria) e sintomi cognitivo-affettivi (esempio, umore depresso, anedonia, senso di colpa) è stata la base per molti studi psicometrici (Lux e Kendler, 2010). Gunzler et al. (2020), avvalendosi della matrice RDoC, hanno utilizzato metodi di analisi fattoriale per identificare fenotipi della depressione, basati sulla varianza comune nel raggruppamento di sintomi espressi nel *Patient Health Questionnaire-9* (PHQ-9), strumento *self-report* di screening della depressione, fortemente implementato nella pratica clinica (Mitchell et al., 2016; Levis et al., 2019). Gli item PHQ-9 di anedonia, umore depresso, senso di colpa e autolesionismo si possono descrivere come sintomi affettivi; sonno, affaticamento e appetito come sintomi somatici e psicomotricità e concentrazione come sintomi cognitivi. Attraverso il PHQ-9, è stato possibile discriminare fenotipi depressivi descritti da alterazioni del sistema di valenza negativa, accompagnate da umore depresso, anedonia e senso di colpa, alterazioni dei sistemi di arousal/regolazione con sonno, affaticamento e cambiamenti nell'appetito e alterazioni dei sistemi cognitivi e sensomotori con difficoltà di concentrazione e disfunzioni nella psicomotricità. L'elevata correlazione tra questi fenotipi ha permesso di dedurre che lo screening e il monitoraggio della popolazione mediante tale strumento self-report, che consente di ottenere singoli punteggi, è utile ai fini valutativi (Gunzler et al., 2020). All'interno della matrice RDoC, ogni costrutto che caratterizza il singolo dominio, è poi definito attraverso più unità di analisi. Ad esempio, associato alla depressione, il costrutto *Loss* o *Perdita* è stato introdotto nel dominio di valenza negativa (Woody e Gibb, 2015). Alcuni studi hanno mostrato che tale costrutto può essere definito in funzione dell'unità di analisi genetica, che si concentra prevalentemente su geni noti per regolare la neurotrasmissione delle monoamine, tra cui serotonina e dopamina (Major Depressive Disorder Working Group of the Psychiatric GWAS Consortium, 2013). A livello molecolare, invece, è possibile evidenziare i ruoli dei glucocorticoidi, degli ormoni sessuali, dell'ossitocina, della vasopressina e delle citochine (Woody e Gibb, 2015). Parallelamente, a livello circuitale il costrutto Loss si associa ad un'interruzione dei circuiti cortico-limbici con un'aumentata reattività limbica a stimoli affettivamente salienti, ridotta attivazione nelle aree prefrontali e ridotta connettività funzionale tra queste regioni, così come ad una maggiore DMN (Disner et al., 2011). Attribuite all'unità fisiologica di analisi, vi sono le misure periferiche del Sistema Nervoso Autonomo (SNA), disfunzione dell'asse ipotalamo-ipofisi-corticosurrene (HPA) e la disregolazione monoaminergica. Infine, a livello di analisi self-report si evidenziano gli stili di attribuzione e

la mancanza di speranza (Woody e Gibb, 2015). In combinazione, gli eventi di vita avversi, in particolare quelli caratterizzati da perdita effettiva o potenziale di relazioni o status, rappresentano i più forti predittori individuali di insorgenza della depressione (Monroe et al., 2014). Sebbene sia deducibile la mancanza di un singolo candidato che funga da marker diagnostico, a causa della natura eterogenea della depressione (Schneider et al., 2013), studi su fenotipi e sui meccanismi biologici che quantificano i costrutti RDoC rappresentano senza dubbio la migliore opportunità per identificare biomarker associati ad un fenotipo depressivo specifico e la relazione con la risposta complessiva di trattamento (Ahmed et al., 2018).

3.4.1. **Positive e Negative Valence System: reattività e disposizione emozionale**

Il disturbo depressivo maggiore è caratterizzato da disregolazione emotiva (Vanderlind et al., 2020). L'insorgenza della depressione è spesso associata ad un uso frequente della ruminazione focalizzata sulle emozioni (Aldao et al., 2010) e ad un uso ridotto di strategie adattive per la regolazione emotiva, come la rivalutazione cognitiva (Joorman e Stanton, 2016). Riflettendo il profondo disturbo della funzione affettiva, il DDM è infatti stato classificato come disturbo dell'umore dalle precedenti classificazioni diagnostiche (Uher et al., 2014). Come tale, questo si caratterizza per tono dell'umore ridotto, che sembra comprendere sia un eccessivo stato d'animo negativo, inteso come uno stato emotivo diffuso debolmente legato a specifici stimoli nell'ambiente, sia una ridotta emotività positiva, riconducibile ad una reazione in rapido movimento che si verifica quando un individuo elabora uno stimolo significativo (Watson, 2000). A tal proposito, in letteratura sono state presentate prospettive alternative che intendano spiegare l'alterazione della reattività emotiva nel DDM, definita anche risposta emotiva positiva o negativa ad uno stimolo con valenza emotiva corrispondente, che comporta cambiamenti coordinati in diversi sistemi di risposta (ad esempio, percezione, sentimenti, comportamenti e aspetti fisiologici) (Bylsma et al., 2008). La prima prospettiva, definita di *attenuazione positiva*, sostiene che gli individui con disturbo depressivo maggiore presentano una reattività ridotta in risposta a stimoli positivi. Il punto di partenza di questa ipotesi è la forte tendenza delle persone con depressione a mostrare uno stato d'animo negativo. In effetti, gli individui con DDM tendono a mostrare molti segni di un sistema motivazionale appetitivo carente come l'anedonia – nonché la ridotta capacità di provare piacere – il ritardo psicomotorio, l'affaticamento e l'apatia. Tale costellazione di deficit motivazionali è stata oggetto di studi da parte di diversi autori che si sono concentrati sull'individuazione di correlati

del Sistema Nervoso Centrale alla base dei sistemi motivazionali appetitivo e difensivo (Henriques e Davidson, 1991).

Una seconda prospettiva, che si delinea come *potenziamento negativo*, sostiene che gli stati d'animo negativi pervasivi, prevalenti nella DDM, contribuiscono a potenziare la reattività emotiva ai segnali emotivi negativi. I teorici cognitivi vedono gli stati d'animo negativi come una facilitazione dell'elaborazione cognitiva negativa che, a sua volta, si traduce in interpretazioni cognitive negative, le quali generano altrettante reazioni disforiche (Beck et al., 1979). In altri termini, secondo queste teorie gli stati emotivi negativi associati alla DDM innescano modelli di pensiero in grado di distorcere negativamente l'elaborazione di stimoli emotivi, portando presumibilmente ad un potenziamento della reattività a stimoli emotigeni negativi (Sher, Ingram e Segal, 2005). Infine, la terza prospettiva assume il nome di *insensibilità al contesto emotivo*. Tale visione sostiene che gli individui depressi mostrano una ridotta reattività a tutti i segnali emotivi, indipendentemente dalla valenza (Rottenberg, 2007a). Secondo questa teoria, gli individui con disturbo depressivo maggiore dovrebbero quindi mostrare una ridotta reattività a stimoli ed eventi sia positivi che negativi, rispetto agli individui sani. Ciò implicherebbe nel DDM la prevalenza di un sistema motivazionale difensivo, che favorisce il disimpegno ambientale (Nesse, 2000). Da un punto di vista evolutivo, gli stati d'animo negativi si sono evoluti come segnali interni per incalzare gli organismi ad interrompere l'azione in situazioni avverse in cui l'attività continua potrebbe essere potenzialmente pericolosa o dispendiosa. Pertanto, gli stati d'animo depressivi nella DDM sarebbero finalizzati ad inibire la reattività emotiva percepita come minacciosa dall'individuo (Bylma et al., 2008).

In conclusione, la letteratura suggerisce che le alterazioni nella reattività emotiva rappresentano per lo più un correlato affidabile del disturbo depressivo maggiore. Tali risultati hanno trovato supporto in studi che indagano le misure elettrofisiologiche coinvolte nella risposta emotiva. Si rimanda al paragrafo 3.5.

3.4.2. Cognitive System: funzionamento cognitivo della depressione

La depressione è tradizionalmente considerata un disturbo di natura affettiva. Le ricerche degli ultimi decenni hanno dimostrato che la depressione risulta essere anche associata ad un considerevole disturbo del funzionamento cognitivo (Hammar e Ardal, 2009). Non vi è però accordo unanime circa un profilo neuropsicologico comune che caratterizzi la depressione.

Tuttavia, sono state formulate tre ipotesi per spiegare il deterioramento cognitivo in questo disturbo:

1. In primo luogo, *un'ipotesi a carattere globale* afferma che i pazienti con DDM mostrano un profilo cognitivo generalmente basso, suggerendo un deterioramento diffuso su un'ampia gamma di profili cognitivi (Landrø et al., 2001);
2. In secondo luogo, *un'ipotesi di compromissione cognitiva specifica*, suggerisce la possibilità che il DDM sia associato a compromissione pronunciata all'interno di domini specifici, principalmente nelle funzioni esecutive e memoria (Elliott et al., 2002);
3. In terzo luogo, *l'ipotesi dello sforzo cognitivo* afferma che i pazienti con DDM mostrano compromissione in compiti in cui è richiesta elaborazione volontaria che richiede attenzione e capacità cognitive, e non in compiti automatici, la cui elaborazione è guidata dallo stimolo (Hammar et al., 2003).

La maggioranza degli studi si è concentrata sull'identificare tale menomazione in una serie di domini cognitivi specifici, inclusa l'attenzione (Cohen et al., 2001), la memoria episodica (Brebion et al., 1997; Butters et al., 2004), la memoria semantica (Bhalla et al., 2004; Sheline et al., 2006), la memoria visuo-spaziale (Elliott et al., 1996), velocità di elaborazione delle informazioni (Sheline et al., 2006; Reppermund et al., 2007) e le funzioni esecutive (Baudic et al., 2004; Reppermund et al., 2007) nella fase acuta della malattia (Casteneda et al., 2008). Tuttavia, i risultati riguardanti il funzionamento cognitivo nella depressione sono divergenti. Diversi studi hanno riportato che pazienti con DDM mostrano deficit in una varietà di compiti legati all'attenzione (Cohen et al., 2001; Landrø et al., 2001; Simons et al., 2009), sebbene la natura specifica del deficit sia difficile da definire in quanto l'attenzione può essere suddivisa in velocità di elaborazione, attenzione selettiva ed elaborazione automatica: l'attenzione selettiva fa parte delle funzioni esecutive (Egeland et al., 2003) ed è associata al funzionamento del lobo frontale (Landrø et al., 2001). Al contrario, ci sono stati studi che non hanno riportato alcuna compromissione dell'attenzione nei pazienti con DDM da lieve a moderato (Grant et al., 2001). I risultati divergenti riportati nel dominio dell'attenzione potrebbero essere causati da un modello di attenzione troppo semplicistico, che non permette di distinguere tra la velocità di elaborazione da un lato e la capacità di selezionare stimoli rilevanti e resistere alla distrazione dall'altro (Egeland et al., 2003). Numerosi studi hanno riportato anche un'associazione tra DDM e disturbi della memoria (Landrø et al., 2001; Airaksinen et al., 2004; Matthews et al., 2008), tuttavia, la relazione non è chiara. Precisando che la memoria rappresenta un dominio complesso, che coinvolge diversi processi, gli studi hanno distinto tra memoria implicita ed

esplicita, memoria episodica e semantica, e memoria immediata e ritardata (Moscovich et al., 1992) ed in base agli strumenti utilizzati nella valutazione, in verbale e visiva. Naismith et al. (2003) hanno rilevato che pazienti con DDM presentano una compromissione a livello sia della memoria verbale che visiva, in compiti di rievocazione ritardata, ma non nella memoria verbale o nella memoria visiva immediata. Al contrario, alcuni hanno riscontrato che la memoria visuo-spaziale risulta compromessa sia in compiti di rievocazione immediata che ritardata, mentre la memoria esplicita verbale a breve e lungo termine appare preservata (Porter et al., 2003). Pertanto, la compromissione della memoria è frequentemente riportata nella fase acuta del disturbo depressivo maggiore, tuttavia, la natura e i meccanismi alla base di questa compromissione sono alquanto poco chiari (Hammar e Ardal, 2009). Analogamente, nella fase acuta del DDM è stata frequentemente segnalata la compromissione delle funzioni esecutive (Harvey et al., 2004; Rogers et al., 2004). I deficit sono stati riscontrati a partire da test che misurano l'inibizione (Gohier et al., 2009), il problem solving e la pianificazione (Naismith et al., 2003; Gohier et al., 2009), la flessibilità mentale (Naismith et al., 2003; Airaksinen et al., 2004), la fluidità verbale (Ravnikilde et al., 2002), la memoria di lavoro (Egeland et al., 2003; Taylor Taveres et al., 2007) e la capacità di inibizione (Hugdahl et al., 2009). Contrariamente a questi risultati, altri hanno riferito che pazienti con DDM mostrano prestazioni normali in molteplici aspetti delle funzioni esecutive (Grant et al., 2001; Stordal et al., 2005). Pertanto, è necessario un approfondimento.

Al fine di valutare potenziali fattori che potrebbero contribuire a spiegare le divergenze che caratterizzano i risultati degli studi, McDermott e Ebmeier (2009) hanno indagato in che misura il livello di gravità e l'età di insorgenza possono essere associati alla compromissione nei domini cognitivi. I risultati hanno mostrato che la gravità della depressione risulta essere altamente correlata alle prestazioni cognitive nella memoria episodica, nelle funzioni esecutive e nella velocità di elaborazione. In altre parole, la severità dei sintomi depressivi è significativamente associata a prestazioni cognitive ridotte in questi domini. Inoltre, coerentemente ad una meta-analisi (Herrmann et al., 2007), i domini cognitivi compromessi differivano tra campioni di pazienti con depressione ad esordio tardivo e quelli con esordio precoce. I pazienti con depressione ad esordio tardivo hanno mostrato menomazioni sia nelle funzioni esecutive che nella velocità di elaborazione rispetto ai pazienti depressi con esordio precoce. Questi esiti possono dunque fornire una possibile spiegazione ai risultati incoerenti sull'associazione tra depressione e deterioramento cognitivo (McDermott e Ebmeier, 2009).

In conclusione, è stato osservato come molte ricerche sul funzionamento cognitivo nella depressione si siano concentrate sul deterioramento di specifici domini cognitivi nella fase

acuta della malattia (Hammar e Ardal, 2009). Meno si sa circa il decorso di questa menomazione. La ricerca futura dovrà chiarire la relazione tra la depressione e la potenziale persistenza del deterioramento cognitivo ad essa associato, a causa dell'impatto che potrebbe incidere sul recupero, sul decorso del trattamento e sull'esito della malattia (Kennedy et al., 2007). Attualmente, l'interesse è rivolto alla rilevazione di potenziali correlati elettrofisiologici alla base dei differenti domini cognitivi deficitari, utili alla diagnosi.

3.5. Indici elettrofisiologici nella depressione

Il disturbo depressivo maggiore è associato a cambiamenti nei normali processi elettrofisiologici. Tali cambiamenti includono differenze nell'attivazione degli emisferi destro e sinistro, nota come asimmetria, anomalie di frequenza, ampiezza e durata nei potenziali evento-relati (ERP) e nel riflesso di allarme o startle (Mumtaz et al., 2015). Le tecniche elettrofisiologiche possono essere implementate nell'identificazione di biomarker neurofisiologici, utili a fini diagnostici e per la previsione degli esiti di trattamento nel DDM. L'elettroencefalografia (EEG) fornisce una solida base per lo sviluppo di biomarker. Le anomalie nelle attivazioni EEG, a carico delle diverse bande di frequenza, sono state studiate discriminando pazienti con DDM e controlli sani. Una scoperta promettente nel DDM fa riferimento all'Asimmetria nell'attivazione alfa frontale in uno stato di riposo, che si concettualizza come attività alfa lateralizzata (Davidson, 1992). Questa scoperta associata alla depressione è stata segnalata per la prima volta nel 1991 (Henriques e Davidson, 1991). Poiché il ritmo alfa (8-13 Hz) è inversamente associato all'attività cerebrale regionale, minore è la potenza alfa, maggiore sarà l'attività cerebrale (Cook et al., 1998). Shaffer et al. (1983) hanno indagato l'asimmetria alfa durante la depressione riportando una prevalenza nell'attivazione della corteccia prefrontale destra, parallelamente alla presenza di minore attività alfa e/o una ridotta attività nella corteccia prefrontale sinistra associata ad una maggiore attività alfa. Inoltre, i modelli neurofisiologici della disposizione emozionale-affettiva (Kemp e Felmingham, 2008; Harmon-Jones et al., 2010) hanno attribuito, da una parte, l'attivazione frontale destra al sistema motivazionale difensivo, dall'altra l'attivazione frontale sinistra al sistema motivazionale appetitivo. Il primo è attivato da una stimolazione spiacevole che elicit, a sua volta, emozioni negative e genera comportamenti di evitamento; al contrario, il secondo, attivato da una stimolazione piacevole, elicit emozioni positive e permette la messa in atto di comportamenti di approccio (Davidson, 1998). In riferimento al DDM, la ridotta attivazione frontale sinistra è stata correlata ad un deficit nel sistema motivazionale appetitivo, dunque ad una ridotta

elaborazione di emozioni piacevoli e piacevolezza riferita; parallelamente, la maggiore attivazione frontale destra sembra prevedere un funzionamento prevalente del sistema motivazionale difensivo con conseguente maggiore elaborazione di emozioni negative e disposizioni motivazionali di evitamento (Davidson, 1992). Sulla base di queste osservazioni, uno studio ha mostrato soggetti con tale asimmetria, presentare un maggiore rischio di sviluppare stati emotivi negativi, appiattimento affettivo e anedonia in risposta allo stress ambientale (Davidson, 1998) e una ridotta attività a stimoli emotigeni positivi. Si potrebbe affermare che l'aspetto predittivo nello sviluppo della depressione sia, pertanto, un deficit nell'emozionalità positiva suggerendo che le differenze individuali nell'asimmetria frontale sono viste come diatesi che pregiudicano lo stile affettivo di una persona. Tuttavia, in studi successivi l'asimmetria alfa è stata reputata un indicatore inaffidabile per discriminare soggetti sani e pazienti con disturbo depressivo. Questa considerazione si basa sulla constatazione secondo cui non sia possibile aspettarsi che tutti i soggetti depressi mostrino un'iperattivazione frontale destra e che tutti coloro con un'attivazione frontale destra aumentata siano depressi (Mumtaz et al., 2015). Inoltre, studi hanno riportato risultati contraddittori anche per l'attivazione frontale sinistra (Minnex et al., 2004; Segrave et al., 2011). Una possibile spiegazione ai risultati incoerenti è associata all'elevato livello di eterogeneità che si riscontra nel disturbo depressivo unipolare e sottolinea la necessità di ulteriori ricerche sui sottotipi depressivi per aumentare l'omogeneità nei campioni di pazienti (Quinn et al., 2014). Altri studi EEG hanno segnalato un'aumentata attivazione della banda beta diffusa in pazienti depressi (Knott et al., 2001). L'attività beta è un indicatore dell'eccitazione cerebrale che può essere utilizzato per quantificare la vigilanza soggettiva durante lo stato di riposo. Utilizzando un modello di regolazione della vigilanza, alcuni studi hanno osservato che pazienti con DDM mantenevano un'attività beta elevata durante lo stato di riposo, contrariamente ai controlli (Hegerl et al., 2012; Olbrich et al., 2012). Pertanto, appare possibile la presenza di ipervigilanza che contraddistingue il soggetto depresso, compatibile con il sintomo clinico di insonnia. Questi risultati suggeriscono, inoltre, che la regolazione della vigilanza EEG potrebbe essere usata per distinguere i pazienti depressi dagli individui sani (Koo et al., 2019).

Ulteriori anomalie nei pazienti con DDM sono riscontrate a carico dei potenziali evento-relati (ERP). Gli studi sugli ERP includono l'analisi di dati neurali acquisiti durante lo svolgimento di compiti (Mumtaz et al., 2015), con il fine di valutare il funzionamento cognitivo in soggetti depressi. Tali valutazioni includono le componenti ERP precoci (N100 e P200), associate all'elaborazione automatica degli stimoli e la componente tardiva P300, tipica dell'elaborazione controllata. L'N100 si riferisce ad una componente con picco negativo, che

compare con una latenza di circa 100 ms dalla presentazione dello stimolo. Sembra riflettere l'estrazione di informazioni da un'iniziale analisi sensoriale dello stimolo (Barry et al., 2003). Parallelamente, si ritiene che la P200, componente di picco positivo con una latenza di circa 200 ms, misuri il processo di differenziazione iniziale di stimoli rilevanti per il compito, da quelli irrilevanti. Confrontando l'ampiezza e la latenza di entrambe le componenti *pre-processing* in pazienti con DDM e controlli sani, non sono state rilevate differenze significative (Li et al., 2010; Kemp et al., 2010; Greimel et al., 2015). Pertanto, nel soggetto depresso si osserva un'elaborazione automatica dello stimolo nella norma. In relazione alla P300, diversi studi hanno mostrato risultati coerenti (Pfefferbaum et al., 1984; Li et al., 2014). La P300 rappresenta una deflessione positiva che si verifica 200-500 ms dopo la presentazione di uno stimolo: la sua ampiezza è correlata all'elaborazione controllata delle informazioni, mentre la sua latenza è correlata alla valutazione dello stimolo (Kaustio et al., 2002). Rispetto ai controlli, i pazienti con depressione mostrano una minore ampiezza e una maggiore latenza nella P300 durante lo svolgimento di compiti che richiedevano un'attenzione prolungata (Coullaut-Valera et al., 2007; Tripathi et al., 2015). Ciò suggerirebbe un deficit nell'elaborazione degli stimoli. Nella prospettiva di presumere un'interazione cognitivo-affettiva, la componente P300 è stata introdotta anche in studi che intendevano indagare la reattività emotiva nel DDM. Deldin, Keller, Gergen e Miller (2000) hanno utilizzato la P300 per misurare la valutazione e l'elaborazione di stimoli emotivi a valenza negativa e positiva in individui con DDM e controlli. Coerentemente con gli studi sopracitati, i risultati hanno mostrato una minore ampiezza e una maggiore latenza nella P300 in individui con DDM, supportando la difficoltà nell'elaborazione di stimoli, in particolare emotigeni, e una ridotta reattività a stimoli emotivi positivi.

Come già definito, molti teorici hanno sostenuto che i deficit nelle risposte emotive e motivazionali agli stimoli sono una caratteristica fondamentale nel disturbo depressivo maggiore (American Psychiatric Association, 1994; Tomarken e Keener, 1998). Sorprendentemente, sono stati condotti relativamente pochi studi sperimentali che hanno confrontato la modulazione del riflesso di startle in individui depressi e non depressi. L'entità del riflesso, registrato mediante elettromiografia (EMG), può variare in funzione sia di processi attenzionali che emotivo-affettivi (Flion et al., 1988). Quando gli individui visualizzano immagini affettive e la latenza tra l'inizio dell'immagine e la presentazione di uno stimolo acustico improvviso è relativamente lunga (3.5-4.5 ms), l'ampiezza della risposta è modulata dal contenuto emotivo dell'immagine. Tipicamente, il potenziamento affettivo dello startle si verifica con stimoli emotigeni spiacevoli, mentre l'inibizione e attenuazione dell'ampiezza rispettivamente con stimoli piacevoli o neutri (Bradley et al., 1993). Si ipotizza, inoltre, che il

modello di modulazione affettiva dello startle rifletta l'innescò di sistemi motivazionali appetitivo e difensivo (Lang et al., 1998) e come tale, l'inibizione dello startle blink durante stimoli piacevoli in primo piano possa fungere da indice di una disposizione affettiva positiva. Allen et al. (1999) hanno condotto uno studio al fine di indagare l'impatto della depressione sulla modulazione del riflesso di startle, durante la visualizzazione di immagini a valenza positiva e negativa o neutre, tramite il confronto con controlli sani. Mentre il gruppo di controllo mostra un potenziamento affettivo alle immagini spiacevoli, uno scarso o nullo potenziamento alle neutre e un'inibizione alle immagini piacevoli, i risultati hanno rivelato che i soggetti depressi non solo non mostrano un potenziamento affettivo in risposta agli stimoli spiacevoli, ma tale potenziamento o mancanza inibizione dello startle blink appare verificarsi durante la presentazione di immagini piacevoli. La robustezza dei risultati potrebbe determinare una nuova comprensione delle caratteristiche anedoniche negli stati depressivi. Sebbene le teorie precedenti abbiano proposto una ridotta reattività a stimoli piacevoli da parte delle persone depresse (Clark e Watson, 1991; Gray, 1994), tali risultati potrebbero suggerire la possibilità che siano direttamente elaborate risposte avverse a stimoli solitamente piacevoli. Una spiegazione alternativa per gli effetti osservati nel gruppo con DDM è che rifletta un'allocazione anormale delle risorse attentive tra gli stimoli affettivi (Allen et al., 1999).

In sintesi, sebbene l'utilità clinica dei biomarcatori basati su misure EEG, ERP o startle sia stata sottolineata e abbia fornito risultati di ricerca promettenti, non è ancora stato definito un singolo biomarker per la diagnosi di depressione (Koo et al., 2019). Sono necessarie prove più solide per tradurle nella pratica clinica.

3.6. Ipotesi monoaminergica

I sintomi depressivi possono essere migliorati da agenti chimici che agiscono, attraverso vari meccanismi, al fine di aumentare le concentrazioni sinaptiche delle monoamine. Questa scoperta ha portato all'adozione dell'Ipotesi monoaminergica della depressione secondo la quale esiste una alterazione biochimica alla base della depressione, vale a dire una deficienza dei neuromodulatori cerebrali delle monoamine, nonché noradrenalina (NE), dopamina (DA) e/o serotonina (5-HT) (Hirschfeld, 2000). È stata formulata a partire da una serie di osservazioni chiave condotte durante gli anni '50. In particolare, in un'importante area di ricerca nelle neuroscienze che intendeva studiare l'azione dell'allucinogeno Acido lisergico dietilamide (LSD), si notò che l'LSD bloccava i recettori periferici della serotonina (Woolley e Shaw, 1954) e, poiché gli effetti originati dall'assunzione dell'LSD erano ben noti, si supposero azioni simili

anche a livello cerebrale. Ciò ha portato all'ipotesi secondo cui la serotonina a livello centrale possa svolgere un ruolo nell'eziologia dei disturbi dell'umore (Gaddum, 1963). Un'ulteriore prova del ruolo delle monoamine, in particolare della serotonina, nell'eziologia della depressione è emersa dall'osservazione secondo cui l'assunzione esogena dell'agente antiipertensivo Reserpina determinasse, come potenziale effetto collaterale, l'insorgenza di depressione in una percentuale di pazienti ipertesi (Muller et al., 1955). Infatti, è stato osservato che la reserpina produce sedazione e ritardo motorio negli animali, sintomi correlati alla depressione negli esseri umani. Da un punto di vista biochimico, si ritiene che la reserpina interferisca con l'immagazzinamento vescicolare di serotonina e noradrenalina, riducendo così i livelli presinaptici di monoamine disponibili per il rilascio della sinapsi. Analogamente, i precursori delle monoamine possono essere usati per intervenire sui sintomi indotti dalla reserpina (Hirschfeld, 2000). Un esempio concreto è tratto dalla somministrazione del precursore della noradrenalina diidrossifenilalanina (DOPA) che appare attenuare gli effetti psicologici indotti dalla reserpina (Degkwitz et al., 1960). Pertanto, tali scoperte supportano la base biochimica per la depressione. A partire da questa ipotesi sono state sviluppate diverse classi di agenti antidepressivi che agiscono per aumentare i livelli di monoamine nello spazio intersinaptico, sia mediante il meccanismo di inibizione del catabolismo o degradazione, sia attraverso la riduzione della ricaptazione (Hirschfeld, 2000). Il primo gruppo di antidepressivi è riconducibile agli *inibitori delle monoaminossidasi* (IMAO) (López-Muñoz et al., 2007). L'efficacia degli IMAO per il DDM è stata scoperta accidentalmente: l'iproniazide, farmaco utilizzato nel trattamento della tubercolosi, portava ad un miglioramento dell'umore dei pazienti, indipendentemente dalla progressione della loro malattia (Baumbacher, 1992). Dimostratasi efficace per il trattamento del DDM, sono stati sviluppati ulteriori IMAO, come la fenelzina. Come per gli IMAO, gli effetti di miglioramento dell'umore degli *antidepressivi triciclici* (TCA), tra cui l'imipramina, sono stati scoperti durante gli studi per il trattamento della schizofrenia (Fangmann et al., 2008). L'azione primaria degli IMAO e dei TCA è quella di aumentare i livelli extracellulari di neurotrasmettitori bloccando la ricaptazione degli stessi, attraverso i rispettivi trasportatori (Hamon e Blier, 2013). Tuttavia, entrambi gli agenti presentano limitazioni a carico di effetti collaterali, quali l'aumento del rischio di crisi ipertensive (Baumbacher, 1992), effetti anticolinergici e tossicità in caso di sovradosaggio (Sarko, 2000). A causa dei diversi effetti collaterali degli IMAO e dei TCA, la ricerca si è focalizzata sulla realizzazione di antidepressivi più sicuri ed ugualmente efficaci, ottenuta con l'introduzione degli *inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina* (SSRI), come la fluoxetina (Montgomery, 2008), il cui meccanismo d'azione prevede di bloccare la ricaptazione

della serotonina, permettendo un aumento di amine nello spazio intersinaptico (Slattery et al., 2004). Poiché gli SSRI hanno una struttura chimica diversa dai TCA, non mostrano gli stessi effetti avversi, come tossicità o effetti anticolinergici (Peretti et al., 2000). Nonostante ciò, non sono esenti da effetti collaterali, in particolare problemi gastrointestinali e disfunzioni sessuali. Ad ogni modo, il miglioramento ottenuto in pazienti con DDM attraverso la somministrazione di tali agenti, sembra suggerire l'esistenza di una relazione tra i tre principali neuromodulatori monoaminici cerebrali e sintomi specifici del disturbo depressivo maggiore (Nutt, 2008). A tal proposito, nel corso degli anni la ricerca ha tentato di definire le relazioni tra sintomi specifici del DDM e specifici meccanismi neurochimici, con la possibilità che questi possano regolare differenti funzioni cerebrali.

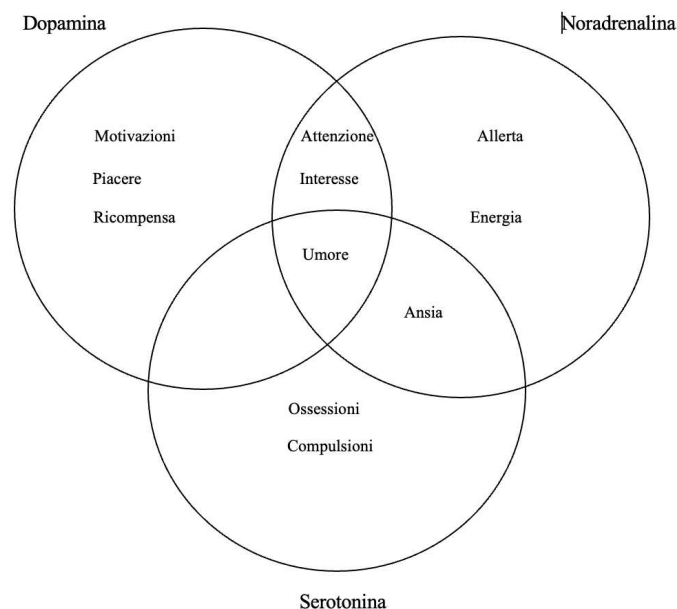


Figura 2. Schema esplicativo di regolazione del comportamento e dell'umore a carico dei neurotrasmettitori monoaminici (Stahl, 2000)

È stato infatti osservato che la noradrenalina correla con lo stato di allerta e l'energia, così come con l'ansia, l'attenzione e l'interesse per la vita; la serotonina è associata all'ansia, alle ossessioni e alle compulsioni. Infine, la dopamina risulta correlare con l'attenzione, la motivazione, il piacere, la ricompensa e l'interesse per la vita. Studi approfonditi hanno poi dimostrato che l'influenza esercitata dalla neurotrasmissione monoaminergica sinergica si verifica direttamente su circuiti cerebrali che sottendono la regolazione dell'umore, la reattività allo stress psicologico, l'autocontrollo, la motivazione e le prestazioni cognitive (Hamon e Blier, 2013). I neuroni serotoninergici proiettano dai nuclei del rafe al caudato, al putamen, al globus pallido, all'amigdala, alla neocorteccia e al sistema limbico (Steinbusch, 1981), mentre i neuroni noradrenergici proiettano al locus coeruleus, all'ippocampo, all'amigdala, al talamo

e alla neocorteccia (Von Bohlen-Halback e Dermietzel, 2006), aree coinvolte nei principali circuiti emotivi e cognitivi. Le tre principali aree di proiezione del sistema dopaminergico centrale sono, invece, lo striato, che riceve dopamina da proiezioni efferenti della substantia nigra, il nucleo accumbens associato a sensazioni positive di ricompensa e la corteccia prefrontale, che ha un ruolo definito nella regolazione dell'attenzione e nell'orientamento del comportamento (Nutt, 2008). È ben noto che, nella malattia di Parkinson, la substantia nigra sia danneggiata e conseguentemente, una perdita di dopamina a livello dello striato rappresenta un marker patologico della malattia. Poiché i pazienti con malattia di Parkinson sperimentano perdita di energia e ritardo psicomotorio, si ritiene che nella depressione i medesimi sintomi siano guidati da una disfunzione della dopamina nello striato (Flint et al., 1993). Parallelamente, un sistema dopaminergico difettoso a livello del nucleo accumbens potrebbe portare ad una perdita di piacere o anedonia. Nonostante la mancanza di prove evidenti, inoltre, si ritiene che una disfunzione dopaminergica a carico della corteccia prefrontale contribuisca alla perdita di energia, a rallentamento psicofisico e stanchezza, aspetti che solitamente accompagnano la depressione (Nutt et al., 2007). Alcuni dei cambiamenti funzionali rilevati all'interno dei circuiti che comprendono queste aree possono essere invertiti dagli antidepressivi che mirano all'aumento delle monoamine (Hamon e Blier, 2013).

Sebbene vi siano ampie evidenze a supporto dell'ipotesi monoaminergica, vi sono problematiche importanti che la teoria non affronta (Hirschfeld, 2000). Tuttavia, la ricerca negli ultimi 50 anni ha fornito ampie prove del fatto che la funzione neuronale anormale a carico delle monoamine rappresenta un'importante fattore eziologico alla base del DDM. Pertanto, l'iniziale comprensione circa la sinergia tra i sistemi di neurotrasmettitori attraverso diversi circuiti neurali, permetterà di sviluppare terapie multimodali che mirano in modo efficace a ridurre sintomi depressivi e a minimizzare eventuali effetti collaterali (Hamon e Blier, 2013).

4. DEPRESSIONE E FUNZIONI ESECUTIVE

4.1. Funzioni esecutive: definizioni

Per funzionare adeguatamente, gli esseri umani devono pianificare e dirigere il pensiero e l'azione, al fine di eseguire un comportamento diretto ad uno scopo (Garavan et al., 1999). Il funzionamento umano adattivo implica l'uso e la combinazione delle funzioni esecutive in modo flessibile, per far fronte ad un ambiente in rapida evoluzione (Thayer et al., 2009). Le

funzioni esecutive (FE) si riferiscono a complessi meccanismi di controllo cognitivo, che coordinano il funzionamento di una varietà di sottoprocessi, consentendo così la regolazione dinamica della cognizione e del comportamento umano (Hoffman et al., 2017). In altri termini, sono pensate come costituite da un sistema di monitoraggio definito esecutivo centrale, un sistema visuo-spaziale a breve termine e uno di archiviazione fonologica (Baddeley e Hitch, 1974). Gli aspetti del controllo esecutivo riguardano la selezione, il mantenimento, l'aggiornamento e il reindirizzamento delle informazioni (Shimamura, 2000). A differenza dei compiti che richiedono tali funzioni, i compiti non esecutivi si basano su processi guidati automaticamente da stimoli specifici. Ciò si verifica, per esempio, quando viene richiesto ad una persona di essere passiva nei confronti di un evento (Thayer et al., 2009). In letteratura sono stati definiti molti altri domini di FE, tra cui la pianificazione, la fluidità verbale, il rilevamento e la correzione degli errori, l'automonitoraggio, il controllo dell'attenzione e l'apprendimento condizionale (Jacques e Marcovitch, 2010). Tuttavia, molti ricercatori concordano sul fatto che la memoria di lavoro, il controllo della risposta e la flessibilità cognitiva, costituiscono le FE fondamentali (Miyake et al., 2000) e che altre abilità rappresentino sottoprodotti di quest'ultime (Diamond, 2006), definendosi come una raccolta di abilità moderatamente correlate, ma separabili (Friedman et al., 2006). Ad esempio, la pianificazione richiede presumibilmente la capacità di mantenere a mente le informazioni rilevanti per il compito e l'obiettivo (memoria di lavoro), la capacità di considerare soluzioni, comprese quelle erronee (flessibilità cognitiva) e la capacità di resistere alla tentazione di rispondere troppo frettolosamente al compito al fine di raggiungere l'obiettivo finale (controllo della risposta) (Jacques e Marcovitch, 2010). Sebbene le definizioni specifiche di queste funzioni differiscano alquanto, in letteratura vi è un notevole accordo su alcune delle proprietà essenziali. In primo luogo, la *memoria di lavoro* si riferisce generalmente al mantenimento temporaneo e alla manipolazione delle informazioni conservate *online* durante l'esecuzione di compiti cognitivi (Baddeley, 2003; Hitch, 2006). Può essere suddivisa nella componente verbale e visuo-spaziale (Repovš e Baddeley, 2006). Il compito di memoria di lavoro verbale più comune in letteratura è il *Digit Span* avanti-indietro, per il quale i partecipanti ascoltano una sequenza di numeri e la ripetono nello stesso ordine o in ordine inverso (Strauss et al., 2006), mentre quello per la memoria di lavoro visuo-spaziale è lo *Spatial Span* in cui i partecipanti ripetono nello stesso ordine o in ordine inverso blocchi mostrati su uno schermo. La *flessibilità cognitiva* è, invece, definita come il passaggio tra insiemi di attività o regole di risposta (Miyake et al., 2000). Viene utilizzata quando l'individuo necessita di considerare molteplici prospettive conflittuali (o set mentali) su un singolo oggetto o evento (Jacques e

Zelazo, 2005). I compiti di flessibilità più utilizzati a fini valutativi sono il *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST), test neuropsicologico in cui vengono mostrate ai partecipanti quattro carte bersaglio costituite da forme geometriche, che differiscono anche per numero e colore: dopo aver ordinato correttamente una dimensione per 10 prove consecutive, lo sperimentatore cambia la dimensione: i partecipanti dovranno cambiare il loro set di risposte e tentare di scoprire la nuova dimensione corretta (Grant e Berg, 1948) e il *Trial Making Test B* (TMT-B), che richiede di collegare alternativamente regole e numeri (Strauss et al., 2006). Infine, il *controllo o inibizione della risposta* prevede la capacità dell'individuo di inibire o controllare risposte impulsive o automatiche per generarne nuove pertinenti al compito, mediate dal ragionamento e dall'attenzione (Verbruggen e Logan, 2008). Il compito di inibizione più comune in letteratura è lo *Stroop Test* (Strauss et al., 2006), in cui viene richiesto di nominare il colore dell'inchiostro con cui sono stampate le parole colorate, annullando la risposta automatica di lettura della parola.

4.1.1. Una prospettiva life-span: dall'infanzia all'invecchiamento

Sono stati documentati i principali cambiamenti evolutivi a cui le funzioni esecutive sono soggette nel corso della vita, dall'infanzia alla vecchiaia (Jacques e Marcovitch, 2010). I bambini più piccoli spesso orientano il proprio comportamento attraverso lo stimolo percepito, generando risposte inflessibili e automatiche (Inhelder e Piaget, 1964). Con la crescita, tuttavia, il bambino diviene sempre più in grado di rappresentare molteplici aspetti di un problema o di un compito da risolvere, pianificare una linea d'azione futura, tenere a mente quel piano e agire di conseguenza, utilizzando le informazioni sugli errori commessi nei tentativi di soluzione precedenti. Questa crescente capacità di impegnarsi in pensieri e azioni deliberati e finalizzati ad uno scopo, che dipende dalla progressiva acquisizione di efficacia di processi come l'attenzione selettiva, la memoria di lavoro e il controllo inibitorio, è rappresentativa dello sviluppo delle funzioni esecutive (Zelazo et al., 2004). Un considerevole corpus di ricerche mostra in modo convincente miglioramenti sistematici e correlati all'età nelle FE durante l'infanzia e l'età adulta (Zelazo e Muller, 2002). Un approccio per comprendere lo sviluppo delle FE in una prospettiva life-span fa riferimento alla *Teoria della complessità e del controllo cognitivo* di Zelazo e Frye (1998) che si sovrappone al pensiero di Craik (2002), secondo il quale la coscienza può essere rappresentata come una gerarchia di livelli di rappresentazione o regole, con livelli superiori corrispondenti a rappresentazioni più astratte che favoriscono un maggiore controllo sul comportamento e livelli inferiori che equivalgono a rappresentazioni più

specifiche, attribuite allo stimolo presentato. Le rappresentazioni vengono utilizzate per selezionare comportamenti rilevanti per il compito, ma debolmente stabiliti o nuovi, di fronte alla concorrenza di comportamenti irrilevanti maggiormente consolidati (Miller e Cohen, 2001). I cambiamenti associati alla complessità delle rappresentazioni, legati all'età, sono resi possibili da capacità evolutive biologicamente determinate (Zelazo, 2004). La capacità di riflettere consapevolmente su molteplici rappresentazioni in risposta a richieste situazionali è infatti regolata dallo sviluppo della corteccia prefrontale, in grado di influenzare o guidare l'attività neurale lungo percorsi specifici che permettono di perseguire una risposta appropriata (Miller e Cohen, 2001). Nei bambini molto piccoli – in una fascia d'età dai 3 ai 5 anni – questa capacità non viene osservata a causa dello sviluppo tardivo della corteccia prefrontale. Di conseguenza, non sono in grado di costruire regole di livello superiore che governino il comportamento (Zelazo e Frye, 1998). Studi che utilizzano il WCST e altri compiti di flessibilità cognitiva hanno, infatti, rilevato una difficoltà nei bambini, associata alla modificazione del set di risposte in funzione della diversa dimensione attribuita dallo sperimentatore (Daniels, Toth e Jacoby, 2006; Wiebe, Espy e Charak, 2008). Tuttavia, un cambiamento radicale nello sviluppo delle funzioni esecutive si verifica durante il periodo di età scolare (Jaques e Marcovich, 2010). I bambini in età scolare e i giovani adulti costruiscono rappresentazioni di livello superiore necessarie a comprendere analogie, generalizzare la conoscenza pregressa a nuove situazioni e passare in modo flessibile da un set ad un altro (Zelazo et al., 2004), permettendo un miglioramento nelle prestazioni a compiti più spesso utilizzati nella valutazione delle FE. Dopo aver raggiunto il massimo sviluppo durante l'età adulta, le prestazioni sia nei compiti cognitivi in generale, sia i compiti esecutivi in particolare, diminuiscono durante l'invecchiamento (Jacques e Marcovich, 2010). Partendo dal presupposto che l'elaborazione cognitiva complessa richieda un notevole dispendio di risorse attenzionali, la cui disponibilità dipende dall'integrità dei lobi frontali (Braver et al., 2001) e dal sistema dopaminergico (Craig e Grady, 2002), l'efficienza di questi sistemi biologici diminuisce nel corso del normale invecchiamento. Di conseguenza, il risultato atteso prevede che gli anziani necessitino di maggior tempo per accedere e riflettere sulle rappresentazioni di ordine superiore nella gerarchia dei livelli di coscienza (Zelazo, 2004). Si osservano anche difficoltà nel mantenimento delle rappresentazioni nella memoria di lavoro, utili al fine di limitare le inferenze e guidare il comportamento (Braver et al., 2001) e la tendenza ad utilizzare rappresentazioni preformate, legate al contesto e quindi relativamente poco flessibili. Per tali motivi, nell'anziano la capacità di passare da un set di risposte ad un altro sarà parzialmente compromessa, con conseguenti errori perseveranti (Zelazo et al., 2004). Quest'ultimo aspetto è

stato più volte confermato tramite l'uso del test valutativo WCST (Craik et al. 1990). Pertanto, da questa prospettiva, le modificazioni nelle funzioni esecutive nel corso della vita possono essere comprese in termini di corrispondenti cambiamenti nella capacità di formulare rappresentazioni in grado di guidare il comportamento (Zelazo et al., 2004).

4.1.2. **Basi neurali e genetiche delle funzioni esecutive**

Da un punto di vista neuroanatomico, le funzioni esecutive sono più spesso associate alla corteccia prefrontale (PFC) (Snyder, 2013). Sebbene molteplici studi empirici abbiano identificato altre aree corticali e subcorticali implicate nelle FE, le tre principali suddivisioni della PFC rappresentano la chiave di tali funzioni: la PFC dorsolaterale (DLPFC), la PFC ventrolaterale (VLPFC) e la corteccia cingolata anteriore (ACC). Per diversi compiti esecutivi si presuppone un reclutamento congiunto di queste regioni (Duncan e Owen, 2000). Meta-analisi di studi di neuroimaging hanno, infatti, rilevato un'attivazione della DLPFC, VLPFC e ACC per l'inibizione (Nee et al., 2007), la flessibilità cognitiva (Wager et al., 2004) e la memoria di lavoro (Wager e Smith, 2003). Tuttavia, è stato anche scoperto che diverse componenti delle funzioni esecutive reclutano alcuni substrati neurali specifici (Collette et al., 2005). All'interno del dominio della memoria di lavoro, l'evidenza meta-analitica suggerisce che la memoria di lavoro verbale attiva in modo più coerente la PFC sinistra, mentre la memoria di lavoro visuo-spaziale la PFC destra (Wager e Smith, 2003). Ancora, la manipolazione degli elementi contenuti nella memoria di lavoro è associata all'attivazione della VLPFC, mentre l'aggiornamento dei contenuti è associato all'attivazione specifica della DLPFC. Pertanto, per quanto concerne le prestazioni comportamentali, esistono sia substrati condivisi che unici per i diversi domini delle funzioni esecutive (Snyder, 2013). È importante precisare che i metodi di neuroimaging permettono di ottenere misure non invasive della funzione cerebrale durante i compiti esecutivi, misurando i correlati emodinamici dell'attività neurale e possono fornire importanti informazioni sui meccanismi alla base dei deficit delle funzioni esecutive nella depressione maggiore.

Come precedentemente definito, è quasi universalmente riconosciuto che le funzioni esecutive rappresentino domini moderatamente correlati, ma separabili (Collette et al., 2005; Hedden e Yoon, 2006). Tale aspetto è stato preso in considerazione anche attraverso una prospettiva genetico-comportamentale, che ha tentato di indagare le differenze interindividuali nel controllo esecutivo, combinando influenze genetiche e ambientali (Friedman et al., 2008).

Disegni che utilizzano dati di gemelli monozigoti (MZ) e dizigoti (DZ) sono stati utilizzati per stimare la misura in cui la variazione interindividuale nelle FE è influenzata da fattori genetici, da fattori ambientali condivisi o da fattori ambientali non condivisi. Questi studi suggeriscono un'influenza genetica moderata – tra il 40% e il 60% – nessuna influenza ambientale condivisa significativa e una moderata influenza di fattori ambientali non condivisi, in compiti individuali, come il WCST, che richiedono di avvalersi delle capacità di inibizione, flessibilità e mantenimento dell'informazione (Anokhin et al., 2004). In relazione all'influenza genetica, i risultati degli studi hanno, inoltre, mostrato che le funzioni esecutive sono correlate perché influenzate da un fattore comune altamente ereditabile (99%), mentre risultano separabili a causa di influenze genetiche specifiche per particolari funzioni esecutive (Friedman et al., 2008). Sebbene tali studi di associazione genetica abbiano un grande potenziale per chiarire le basi genetiche e biologiche delle funzioni esecutive, la mancanza di un quadro chiaro della struttura genetica e ambientale sottostante ne limita l'impatto. Tuttavia, una buona parte della ricerca sul controllo esecutivo ha iniziato ad incorporare informazioni genetiche con l'obiettivo di comprendere la neurobiologia delle funzioni esecutive e, per estensione, i disturbi spesso associati a menomazioni di tali funzioni, come la depressione maggiore.

4.2. Deficit delle funzioni esecutive nella depressione

Il Disturbo Depressivo Maggiore è associato ad ampie compromissioni nelle misure neuropsicologiche delle funzioni esecutive (Snyder, 2013). Diversi studi hanno rivelato prestazioni significativamente compromesse in pazienti con DDM, rispetto a partecipanti sani di controllo, in tutte le misure neuropsicologiche di FE, con dimensioni dell'effetto simili nei differenti domini. Nello specifico, i pazienti con depressione maggiore sembrano presentare compromissioni nelle misure di inibizione della risposta. In riferimento allo *Stroop Test*, i soggetti risultano essere significativamente più lenti rispetto ai controlli a nominare i colori nella condizione di incongruenza, percependo maggiormente l'effetto di interferenza. Il deficit di rallentamento si osserva anche nella condizione neutra, in assenza di interferenze, suggerendo che le scarse prestazioni al test potrebbero in parte essere dovute ad altre abilità richieste dal compito, come la velocità di elaborazione o il mantenimento dell'obiettivo (Henry e Crawford, 2005). A tal proposito, sono stati indagati potenziali processi associati alle funzioni esecutive in grado di spiegare l'aumento degli effetti di interferenza in pazienti con disturbo depressivo maggiore. Studi teorici e di neuroimaging suggeriscono che la selezione e la polarizzazione dell'attenzione verso le rappresentazioni rilevanti per il compito, associate alle

funzioni esecutive, possono rappresentare i domini specifici non esecutivi che contribuiscono maggiormente all'aumento dell'interferenza nella DDM. Parallelamente, il modello "Cascata di controllo" di Banich (2009) identifica quattro processi critici delle FE per l'inibizione delle risposte dominanti, che dipendono da distinti substrati neurali all'interno della PFC: (a) orientare le risposte verso i processi rilevanti per il compito, (b) indirizzare l'attenzione verso le rappresentazioni rilevanti per il compito, (c) selezionare le informazioni che dovrebbero guidare la risposta e (d) valutazione della risposta (Banich et al., 2000). Pertanto, le prestazioni più lente allo Stroop test da parte di individui con DDM appaiono riflettere una combinazione di deficit specifici nell'inibizione e/o nei processi cognitivi non-esecutivi che influenzano sia condizioni congruenti, che incongruenti. Nei pazienti con DDM si osserva, inoltre, una compromissione nelle attività che richiedono l'aggiornamento, la manipolazione o il mantenimento dei contenuti nella memoria di lavoro, sia verbale che visuo-spaziale. Una metanalisi ha mostrato che le dimensioni degli effetti per le attività di aggiornamento e manipolazione della memoria di lavoro verbale risultavano significativamente maggiori rispetto a quelli attribuiti alle attività di mantenimento, rilevando dunque deficit nei processi richiesti per aggiungere, rimuovere e riordinare le informazioni nella memoria di lavoro. In relazione alla memoria di lavoro visuo-spaziale, sono state riscontrate variazioni nelle dimensioni medie dell'effetto al compito *Spatial Span*, ma tali differenze non appaiono significative a causa del numero relativamente piccolo di studi che riportano il compito (Snyder, 2013). Dunque, sono necessarie ulteriori ricerche per determinare quali aspetti della memoria di lavoro visuo-spaziale siano maggiormente compromessi nei pazienti di DDM. In aggiunta, studi di neuroimaging hanno trovato differenze diffuse nell'attività cerebrale di pazienti con DDM, rispetto ai partecipanti di controllo, durante lo svolgimento di compiti di memoria di lavoro. Due studi che si sono avvalsi del test *N-Back*, non hanno rilevato alcun effetto comportamentale associato alla DDM, ma un'attivazione cerebrale diffusa che comprendeva la VLPFC, la DLPFC e l'ACC (Harvey et al., 2005; Fitzgerald et al., 2008). Allo stesso modo, i pazienti con DDM mostravano una maggiore attivazione della DLPFC in un'attività di confronto rispetto ai partecipanti sani ed erano più lenti e meno accurati nello svolgimento del compito (Walter et al., 2007). Pertanto, esistono prove di iperattivazione di VLPFC e DLPFC, meno di ACC, in pazienti con DDM che eseguono compiti di memoria di lavoro (Snyder, 2013). Sebbene molti studi abbiano riportato deficit significati in una molteplicità di misure neuropsicologiche associate alle funzioni esecutive, la letteratura precedente non ha riportato differenze significative tra pazienti con depressione maggiore e individui sani di controllo. Zakzanis et al. (1998) hanno evidenziato compromissioni significative per pazienti con DDM

nella fluidità verbale, ma non sono stati ritrovati deficit nell'inibizione della risposta e nella memoria di lavoro verbale utilizzando il *Digit Span*. Parallelamente, un altro studio ha riscontrato deficit affidabili nella fluidità verbale e nella flessibilità, ma non nella memoria di lavoro (Vejel 1997). Fonti di risultati contrastanti in letteratura sono costituite da fattori metodologici, tra cui una ridotta significatività statistica derivante dall'utilizzo di campioni molto piccoli, l'uso di compiti neuropsicologici differenti per valutare le funzioni esecutive e l'incapacità di controllare processi cognitivi diversi dalle FE (Snyder, 2013). Un'ulteriore fonte di varianza che porta a risultati contrastanti tra gli studi è ascrivibile al ruolo di potenziali moderatori, che includono la gravità dei sintomi depressivi, i farmaci antidepressivi e l'età. In primo luogo, alcuni studi hanno evidenziato che la compromissione delle funzioni esecutive è maggiore nei pazienti con sintomi depressivi più gravi (McDermott e Ebmeier, 2009). Coerentemente con questi risultati, in una recente metanalisi (McClintock et al., 2010), la gravità dei sintomi depressivi ha predetto una maggiore compromissione dei punteggi compositi di inibizione, di manipolazione della memoria di lavoro verbale e della fluidità verbale. Dunque, è possibile affermare che le prestazioni su alcune misure neuropsicologiche delle FE risultano sensibili alla specifica sintomatologia della depressione (Snyder, 2013). Tuttavia, i risultati circa la gravità dei sintomi non erano significativi per gli effetti di interferenza al test di *Stroop*, per la flessibilità cognitiva nel TMT-B e per i punteggi complessivi della memoria di lavoro verbale (Porter et al., 2007). Allo stesso modo, mentre alcuni studi hanno riscontrato miglioramenti in svariati aspetti delle FE con il miglioramento dei sintomi della depressione (Beblo et al., 1999; Reppermund et al., 2009), altri studi hanno rilevato menomazioni relativamente stabili (Trichard et al., 1995; Biringier et al., 2005). Pertanto, non è chiaro se le menomazioni riscontrate nei domini delle FE siano sensibili all'attuale livello di sintomatologia depressiva oppure rappresentino tratti stabili indipendenti dall'attuale gravità della depressione. In secondo luogo, coerentemente con precedenti evidenze secondo cui farmaci antidepressivi possono influenzare negativamente le funzioni cognitive generali (McClintock et al., 2010), in una metanalisi recente la percentuale di pazienti con DDM che riceveva farmaci psicotropi mostrava una maggiore compromissione nel punteggio composito di inibizione, TMT-B e memoria di lavoro. È importante precisare che l'associazione più forte tra l'uso di farmaci e le prestazioni del compito era attribuita al punteggio composito di memoria di lavoro verbale. Tuttavia, sebbene l'uso di farmaci fosse associato a deficit maggiori in queste misure, vi erano compromissioni significative anche nei campioni di pazienti con DDM che non assumevano farmaci. Pertanto, è possibile che le associazioni negative tra farmaci e prestazioni nelle misure neuropsicologiche delle funzioni esecutive

possano essere guidate specificamente dalla memoria di lavoro richiesta nello svolgimento nel compito (Snyder, 2013). Infine, è stato osservato come il declino cognitivo legato all'età sia più pronunciato per la PFC (Woodruff-Pak, 1997) e si registri anche una diminuzione delle prestazioni in compiti che valutano le FE (Cepeda et al., 2001). Di conseguenza, appare possibile che la depressione e l'età possano avere effetti additivi sulle funzioni esecutive, portando a deficit più pronunciati in individui anziani con depressione. Due studi che hanno confrontato giovani adulti e anziani con DDM hanno rilevato una maggiore compromissione nei pazienti anziani di alcune misure neuropsicologiche associate alle FE, ma non di altre (Lockwood et al., 2002; Nakano et al., 2008). Pertanto, è possibile che gli anziani con DDM affrontino una maggiore compromissione funzionale rispetto ai giovani adulti con DDM, a causa dell'effetto dei disturbi cognitivi associati all'età combinato con la depressione, ma sono necessarie ulteriori ricerche per chiarire tale ipotesi.

Inoltre, la depressione e il deficit nelle funzioni esecutive possono coesistere per molteplici ragioni. In primo luogo, la depressione potrebbe compromettere direttamente le FE, a causa di cambiamenti nella funzione cerebrale o per la presenza di sintomi come la ruminazione che richiedono risorse cognitive importanti (Snyder, 2013). È stato infatti osservato come la ruminazione indotta sperimentalmente comprometteva le prestazioni al test di Stroop in pazienti disforici, suggerendo che i pensieri distraenti e irrilevanti per il compito possano svolgere un ruolo nei deficit esecutivi (Philippot e Brutoux, 2008). Analogamente, le menomazioni a carico delle funzioni esecutive potrebbero contribuire alla ricaduta o al mantenimento di episodi depressivi, forse contribuendo a sentimenti di frustrazione, impotenza e bassa autostima (Hammar e Årdal, 2009). In secondo luogo, la depressione potrebbe causare cambiamenti neurobiologici che a loro volta causano compromissione delle funzioni esecutive. Come precedentemente riportato, il disturbo depressivo maggiore è associato ad anomalie strutturali e funzionali nella PFC, tra cui DLPFC, VLPFC e ACC (Rogers et al., 2004). Una metanalisi ha infatti rilevato che i pazienti con disturbi depressivi mostravano una riduzione dell'attivazione di DLPFC e ACC durante uno stato di riposo (Fitzgerald et al., 2008). Questa ipoattività frontale può essere correlata a livelli ridotti del principale neurotrasmettitore eccitatorio, il glutammato, associato al DDM (Yuksel e Öngü, 2010). Ad ogni modo, le regioni PFC ipoattive nella DDM sono implicate in molteplici aspetti delle funzioni esecutive. Pertanto, è stato ipotizzato che la compromissione funzionale della PFC nella depressione possa portare ad un'ampia compromissione delle FE (Davidson et al., 2002). In particolare, l'ipoattività della PFC può portare ad una diminuzione nella definizione degli obiettivi e della capacità di perseguire comportamenti stabiliti, con conseguenti riduzioni nella formazione di strategie

finalizzate ad organizzare l'azione nei pazienti con DDM (Nitschke e Mackiewicz, 2005). Infine, i deficit a carico delle FE potrebbero essere causati, come precedentemente definito, da una variabilità di fattori neurobiologici o genetici e da fattori ambientali, come esposizione allo stress o ansia di tratto, che conferiscono anche un maggiore rischio di sviluppare la depressione in particolare e una psicopatologia in generale (Snyder et al., 2013). Ad esempio, modelli animali hanno dimostrato che i neuroni della PFC sono altamente sensibili all'esposizione allo stress, suggerendo che le alterazioni indotte dallo stress nel funzionamento della corteccia prefrontale possono rappresentare il principale correlato neurale alla base dei deficit delle funzioni esecutive in molteplici disturbi psichiatrici (Holmes e Wellman, 2009). Tuttavia, altri fattori di rischio sono genetici. Poiché la DDM è ereditabile per circa il 30-40% (Sullivan et al., 2000) e sono stati identificati numerosi geni che contribuiscono al rischio di sviluppare DDM, incluso i geni per il recettore del glutammato (Tsunoka et al., 2009), alcuni di questi potrebbero contribuire alla disfunzione della PFC e quindi ai disturbi delle funzioni esecutive (Snyder, 2013).

In conclusione, sebbene non vi sia un accordo unanime circa la relazione tra depressione e deficit esecutivo, comprendere quali di questi modelli permetta di spiegare adeguatamente tale associazione e trovarne dei mediatori sarà fondamentale per sviluppare strategie di prevenzione e di cura.

5. DEPRESSIONE E HEART RATE VARIABILITY (HRV)

5.1. Sistema Nervoso Autonomo (SNA)

Spesso considerato per controllare le funzioni di “lotta e fuga” e “riposo e digestione”, il sistema nervoso autonomo si caratterizza per un'intricata rete di connessioni ed un'innervazione diffusa in quasi tutti gli organi del corpo, al fine regolare con precisione le risposte sistemiche a determinate situazioni ambientali (Gibbons, 2019). Tale sistema regola e coordina le funzioni corporee basate sull'attività escretoria delle ghiandole, sulla contrazione e rilassamento della muscolatura liscia e del muscolo cardiaco e sulle sensazioni derivanti dai visceri profondi. È infatti coinvolto nelle funzioni del tratto gastrointestinale, del tratto urinario e genitale, nel sistema cardiovascolare e in parte nelle vie aeree; nell'occhio controlla il movimento dell'iride e del cristallino, mentre nella pelle il movimento dei peli e la secrezione sudoripara. Interagisce anche con il sistema endocrino e il sistema immunitario (Gabella, 2001).

Per comprendere le basi della funzione autonoma è necessaria la conoscenza della neuroanatomia del SNA. La distribuzione anatomica del sistema nervoso autonomo è complessa e coinvolge molteplici aree del sistema nervoso centrale e periferico. A livello centrale, il SNA comprende diverse regioni interconnesse del proencefalo, del tronco encefalico e del midollo spinale (Loewy, 1990).

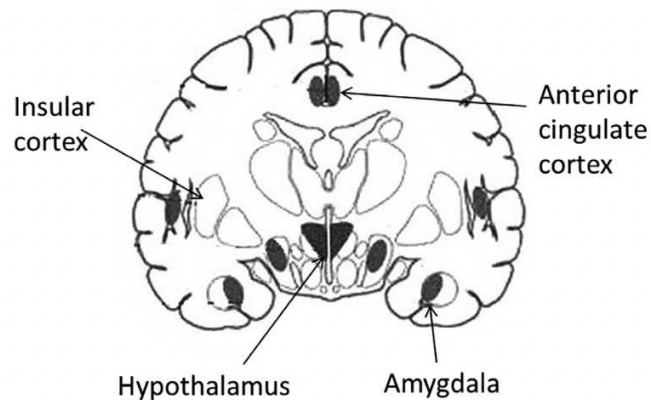


Figura 3. Centri di controllo del proencefalo (Gibbons, 2019)

Il sistema cerebrale anteriore include l’ipotalamo – predisposto al controllo dell’omeostasi e dell’adattamento – e i circuiti limbici anteriori, che comprendono l’*insula*, adibita al controllo delle efferenze simpatiche e parasimpatiche per il controllo visceromotorio e all’integrazione delle sensazioni viscerali, termiche e dolorose con l’elaborazione emotiva e cognitiva (Craig, 2003), la *corteccia cingolata anteriore* che esercita un controllo sia sulla funzione simpatica che su quella parasimpatica (Vogt et al., 2007) e l’*amigdala*, un elemento chiave della risposta autonoma “emotiva”, che esercita il controllo sia sugli output endocrini che autonomici in risposta allo stress e alla paura (Ledoux, 2007). Parallelamente, il sistema del tronco encefalico integra il controllo della funzione autonoma con il dolore e le risposte comportamentali, oltre ad essere coinvolto nel controllo della circolazione, della respirazione e della funzione gastrointestinale; mentre, il midollo spinale coordina le afferenze simpatiche e parasimpatiche modulate da livelli superiori. Pertanto, questi sistemi integrano la sensazione corporea con l’output autonomo sia emozionale che finalizzato (Shields, 1993).

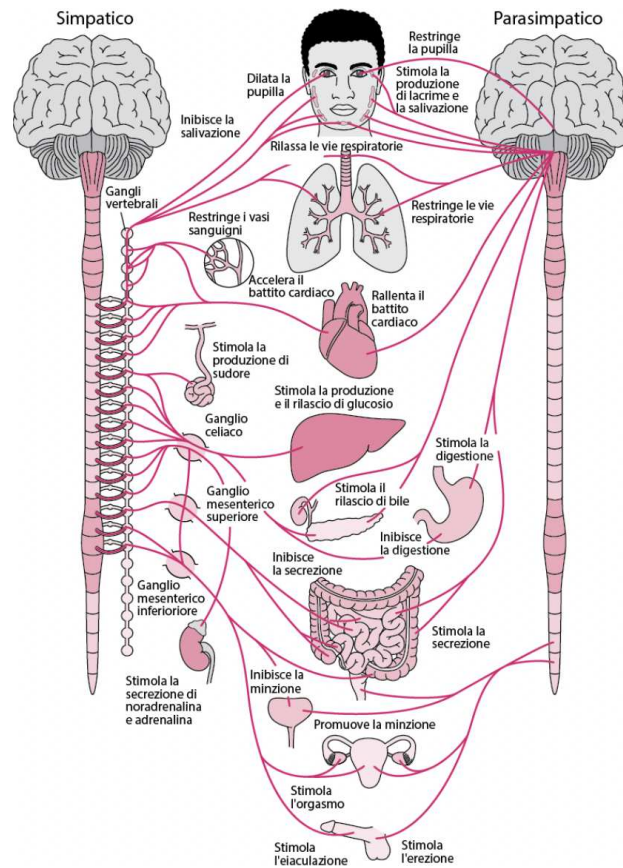


Figura 4. Innervazione SNS e SNP (Manuale MSD, 2023)

I componenti periferici del SNA sono anatomicamente più discreti rispetto al sistema nervoso autonomo centrale; dunque, sono descritti separatamente come Sistema Nervoso Simpatico (SNS) e Sistema Nervoso Parasimpatico (SNP). In entrambe le suddivisioni, i nervi formano percorsi efferenti – ovvero, trasmettono dal centro alla periferia – costituiti da due neuroni: neurone o *fibra efferente pregangliare* e neurone o *fibra efferente postgangliare*. In relazione al SNS, nel midollo spinale, la fibra pregangliare che riceve input sinaptici dalle fibre afferenti originate dalle stesse aree a cui proietta, da interneuroni o da neuroni nei centri superiori del tronco encefalico, fa sinapsi con un neurone gangliare. Ciascun neurone gangliare emette una fibra postgangliare non mielinizzata, emergente dai gangli autonomi collocati lungo i nervi, finalizzata ad innervare ed esercitare effetti stimolatori o inibitori sugli organi e tessuti bersaglio (Gabella, 2001). La porzione terminale delle fibre contiene, d'altronde, un'elevata concentrazione di sostanze chimiche: il neurotrasmettitore pregangliare per il SNS è l'acetilcolina, i recettori sui neuroni postgangliari sono di tipo nicotinico (Loewy, 1982), mentre il neurotrasmettitore rilasciato dalle fibre postgangliari è la noradrenalina e i recettori a livello degli organi bersaglio sono adrenergici (Benarroch, 1994). Parallelamente, i neuroni

pregangliari parasimpatici sono localizzati in una colonna bilaterale, nella porzione sacrale (S2-S4) del midollo spinale e in alcuni nuclei bilaterali del tronco encefalico. A questo livello, le fibre pregangliari emergono dai nervi oculomotore, facciale, glossofaringeo e vagale e percorrendo tragitti diversi, fanno sinapsi a livello dei gangli da cui emergono neuroni postgangliari differenti (Gabella, 2001). Nonostante la limitata area di origine, le fibre parasimpatiche sono abbondanti e diffuse a tutti gli organi interni, sia a livello della testa che del tronco, in cui solitamente funzionano in maniera antagonista alle fibre simpatiche. Contrariamente al SNS, per la suddivisione parasimpatica l'acetilcolina è il neurotrasmettitore sia pregangliare che postgangliare, mentre i recettori pregangliari sono nicotinici e i postgangliari sono di tipo muscarinico (Lindh e Hokefelt, 1990). In conclusione, l'ampia distribuzione dei sistemi nervoso simpatico e parasimpatico aiuta a mantenere il controllo della funzione autonoma e dell'omeostasi tramite input modulati da parte dei sistemi centrali.

5.1.1. La regolazione autonoma del cuore

Il SNA è fondamentale per la regolazione della frequenza cardiaca (FC). Il cuore contiene cellule specializzate, definite autoritmiche che funzionano come *pacemaker* che, a loro volta, generano spontaneamente potenziali pacemaker che avviano le contrazioni cardiache. Il sistema di conduzione elettrica e la contrazione del muscolo cardiaco (miocardio) vengono registrati tramite elettrocardiogramma (ECG) (Shaffer et al., 2014). Il nodo senoatriale (SA), collocato nella congiunzione tra la vena cava e l'atrio destro, e il nodo atrioventricolare (AV) sono i principali centri autoritmici, che guidano il ritmo della frequenza cardiaca.

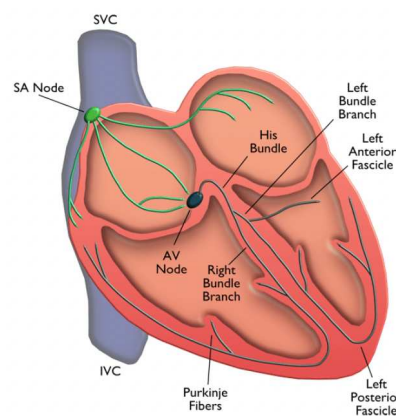


Figura 5. L'attività elettrica del cuore (Shaffer et al., 2014)

In un cuore sano, il nodo SA inizia ogni ciclo cardiaco attraverso la depolarizzazione spontanea delle fibre autoritmiche, la cui velocità intrinseca di attivazione è di circa 60-100 potenziali d'azione al minuto. Tale rapidità impedisce ad altre cellule autoritmiche del miocardio di generare potenziali concorrenti. Quando le cellule muscolari degli atri si depolarizzano, culminando nella contrazione degli stessi (*sistole atriale*), viene prodotta l'onda P dell'ECG. Il nodo SA genera, dunque, un impulso elettrico che viaggia attraverso gli atri fino al nodo AV provocando la depolarizzazione delle fibre contrattili ventricolari. Si genera il complesso QRS, che rappresenta la diffusione dello stimolo elettrico attraverso il miocardio ventricolare a seguito del quale si verifica contrazione ventricolare (*sistole ventricolare*). Successivamente, la ripolarizzazione del miocardio ventricolare (*diastole ventricolare*) porta alla generazione dell'onda T (Tortora e Derrickson, 2014). In altri termini, tali impulsi permettono la contrazione del muscolo cardiaco e conseguentemente il passaggio del sangue tra atri, ventricoli e vasi. Tuttavia, un cuore sano non rappresenta un metronomo, ovvero non batte seguendo un unico ritmo costante. Le fluttuazioni della frequenza cardiaca derivano da interazioni complesse e non lineari tra una serie di diversi sistemi fisiologici (Reyes Del Paso et al., 2013). Un importante centro cardiovascolare, situato nel midollo del tronco encefalico, integra le informazioni dai chemocettori, sensibili alla composizione chimica del sangue, dai barocettori e le informazioni dalla corteccia cerebrale e dal sistema limbico. Tale centro cardiovascolare risponde all'input sensoriale e superiore del SNC regolando la frequenza cardiaca tramite cambiamenti nell'equilibrio dinamico tra SNS e SNP (Shaffer e Venner, 2013). I barocettori sono meccanoettori che si trovano a livello dei vasi sanguigni e sono innervati dai nervi glossofaringeo e vago (Thomas, 2011). Rispondono allo stiramento della parete vascolare, evocato dai cambiamenti di pressione arteriosa. Quando la pressione arteriosa (PA) aumenta, la parete carotidea e aortica sono distese, determinando una maggiore attivazione dei barocettori. Questa si traduce in un'inibizione del SNS e l'attivazione del SNP: il primo permette di ridurre la resistenza periferica, mentre il secondo deprime la frequenza cardiaca e la contrattilità. Pertanto, i barocettori modulano il sistema cardiovascolare. Allo stesso tempo, i chemocettori, neuroni sensibili alla composizione chimica del sangue e di altri liquidi biologici, rilevano modificazioni del pH, del livello di anidride carbonica e di ossigeno nel sangue, influenzando il sistema cardiovascolare. Per quanto riguarda il controllo diretto del sistema nervoso autonomo, il muscolo cardiaco riceve afferenze dal SNP e dal SNS che ne modulano l'attività. I nervi vago destro e sinistro, nervi primari del sistema nervoso parasimpatico costituiti da fibre afferenti ed efferenti, proiettano al nodo SA, al nodo AV e al muscolo cardiaco atriale. L'aumento dell'attività efferente innesca il rilascio di acetilcolina e il legame con i

recettori muscarinici diminuisce il tasso di depolarizzazione spontanea, rallentando la frequenza cardiaca. Le fibre afferenti, invece, trasmettono un feedback continuo circa l'attività cardiaca al SNC, terminando a livello del nucleo del tratto solitario (NTS). Solitamente, l'attività dell'SNP predomina a riposo, con una FC media di 75 battiti al minuto (bpm). Al contrario, i nervi simpatici efferenti, attraverso il miocardio, innescano il rilascio di noradrenalina e il legame con i recettori beta-adrenergici (β_1) situati sulle fibre del muscolo cardiaco, determinano un'accelerazione del ritmo di depolarizzazione spontanea nei nodi SA e AV, tramite il nervo cervico-toracico (o ganglio stellato), portando ad un aumento della frequenza cardiaca (Ogletree-Hughes et al., 2001). Tuttavia, un aumento della frequenza cardiaca può essere ottenuto anche mediante una ridotta attività vagale. Pertanto, i cambiamenti improvvisi della FC tra un battito e il successivo sono mediati dal parasimpatico (Hainsworth, 1995). Le afferenze parasimpatiche, inoltre, esercitano i loro effetti più rapidamente (<1 s) rispetto ai nervi simpatici (>5 s) (Nunan et al., 2010).

Un fenomeno mediato dall'influenza vagale sul cuore, che ha suscitato grande interesse in letteratura, è l'aritmia sinusale respiratoria (RSA), nonché la variazione della frequenza cardiaca che si verifica durante un ciclo respiratorio (Hoffman et al., 2017). Durante l'inspirazione, la frequenza cardiaca aumenta, mentre tende a ridursi durante la fase di espirazione, sincronizzandosi con la frequenza respiratoria (FR). Dal punto di vista fisiologico, il centro cardioinibitorio mediato dal vago, che origina dal nucleo ambiguo, è influenzato o dall'attivazione dei recettori per l'allungamento del tessuto polmonare, associata all'iperinflazione polmonare, o dalle risposte riflesse dei cambiamenti intratoracici e della pressione sanguigna (Langer et al., 2018). Durante l'inspirazione, il centro cardiovascolare inibisce il tono vagale, a cui consegue un incremento della frequenza cardiaca. Al contrario, durante l'espirazione, il tono vagale si ristabilisce provocando un decremento della frequenza cardiaca attraverso il rilascio dell'acetilcolina. Questa agisce legandosi ai recettori muscarinici dei neuroni postgangliari dell'organo bersaglio. La modulazione efferente vagale legata al cuore, è influenzata anche da diverse regioni cerebrali, incluse nell'elaborazione cognitiva ed emotiva – ad esempio, amigdala, cingolo anteriore, corteccia prefrontale. A tal proposito, l'RSA è considerato un marker della regolazione cognitivo-emotiva nella ricerca psicofisiologica (Olexova et al., 2020).

5.2. La Teoria Polivagale di Porges

Si suppone che il sistema nervoso dei mammiferi sia un prodotto dell'evoluzione. Attraverso processi evolutivi infatti, il sistema nervoso dei mammiferi emerge con specifiche caratteristiche neurali e comportamentali, che reagiscono all'ambiente per mantenere l'omeostasi, al fine della sopravvivenza. Queste reazioni modificano lo stato fisiologico, spesso limitando la consapevolezza sensoriale, i comportamenti motori e l'attività cognitiva, non permettendo all'organismo di far fronte alle richieste dell'ambiente. Pertanto, il contesto ambientale può influenzare lo stato neuro-comportamentale, così come lo stato neuro-comportamentale può limitare la capacità di un mammifero di affrontare la sfida ambientale (Porges, 2003). A tal proposito, la teoria polivagale fornisce una prospettiva per mettere in relazione la funzione autonoma, la regolazione neurale e il comportamento (Porges, 1995). La teoria articola tre diversi stadi filogenetici dello sviluppo del sistema nervoso autonomo dei vertebrati, sottolineando una distinzione neurofisiologica e neuroanatomica tra due rami del vago che appaiono supportare differenti strategie comportamentali adattive. Ciascuno stadio è associato, quindi, ad un sottosistema o circuito autonomo filogeneticamente ordinato che, a sua volta, è ancorato ad una diversa categoria di comportamento.

	ANS Component	Behavioral Function	Lower motor neurons
	Myelinated vagus (ventral vagal complex)	Social communication, self-soothing and calming, inhibit "arousal"	Nucleus ambiguus
	Sympathetic-adrenal system	Mobilization (active avoidance)	Spinal cord
	Unmyelinated vagus (dorsal vagal complex)	Immobilization (death feigning, passive avoidance)	Dorsal motor nucleus of the vagus

Tabella 2. Stadi filogenetici della teoria polivagale (Porges, 2006)

Il primo stadio, filogeneticamente più arcaico, è rappresentato dal complesso dorso-vagale (o *dorsal vagal complex*, DVC). Questo si caratterizza per l'attivazione del vago non mielinizzato o vegetativo, costituito da afferenze che hanno origine nel nucleo motore dorsale del vago ed efferenze che terminano nel nucleo del tratto solitario, coinvolto nel tratto digerente e nell'apparato respiratorio. Il vago non mielinizzato è condiviso con altri vertebrali, inclusi rettili e anfibi (Porges, 2009). Tale complesso riflette il *Sistema di immobilizzazione* (o *immobilization system*), che comprende risposte quali freezing, sincope vasovagale e inibizione

comportamentale. Il freezing, ad esempio, rappresenta un meccanismo adattivo difensivo messo in atto di fronte all'imminenza di una potenziale minaccia: si caratterizza per decelerazione della frequenza cardiaca, osservata durante l'aumento dell'orientamento verso stimoli esterni (Bradley, 2009), accompagnato da una riduzione della frequenza respiratoria e della pressione arteriosa. Parallelamente, la sincope vaso-vagale si caratterizza per una reazione cardiovascolare bradicardica, talora bifasica: ad una precoce attivazione difensiva simpatica, segue il ritiro del SNS a favore dell'attivazione parasimpatica. Ne consegue una caduta della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa.

Il secondo stadio filogenetico dell'evoluzione del SNA si caratterizza per il funzionamento del sistema nervoso simpatico, localizzato nel midollo spinale (Porges, 2003). Il modello di reattività difensiva ad esso associato è quello della *mobilizzazione* (o evitamento attivo). La componente simpatica del SNA mobilita risorse per l'organismo al fine di reagire a condizioni percepite come minacciose, concretizzando quella che Cannon (1915) definisce risposta *fight-or-flight* (risposta combatti o fuggi). In tali occasioni, si verifica un aumento del flusso sanguigno ai muscoli scheletrici, un'accelerazione della frequenza cardiaca e un aumento della pressione sanguigna (McCarty, 2016).

Con l'aumento della complessità neurale derivante dallo sviluppo filogenetico, il repertorio comportamentale e affettivo dell'organismo si arricchisce. Nei mammiferi, infatti, troviamo il terzo stadio filogenetico che si concettualizza nel complesso ventro-vagale (o *ventro-vagal complex*, VVC), alla base del sistema di comunicazione sociale (o *Social Engagement System*). Tale complesso è regolato dalla branca del vago mielinizzato che ha origine nel nucleo ambiguo del tronco encefalico. Viene attivato in presenza di un ambiente percepito come sicuro. Le fibre efferenti vagali che hanno origine dal nucleo ambiguo regolano anche i muscoli striati del viso e della testa e i muscoli cardiaci lisci del cuore e dei bronchi. In altri termini, il sistema di impegno sociale comprende una componente somatomotoria, specifiche vie efferenti viscerali che regolano i muscoli della testa e del viso, e una componente visceromotoria, realizzata dal vago mielinizzato che regola il cuore e i bronchi. Le conseguenze funzionali favoriscono l'espressione facciale, i movimenti oculari, l'ascolto e la prosodia (Porges, 2003). Difficoltà nel reclutamento del circuito neurale che regola tale sistema, sono state riscontrate in disturbi psichiatrici associati a stati autonomici che allontanano l'individuo dal contatto sociale diretto, supportando le strategie difensive di mobilizzazione o immobilizzazione. Dal punto di vista comportamentale, il ritiro della regolazione neurale del *Social Engagement System* si esprime nella regolazione dei muscoli facciali e della testa, con conseguenze funzionali nell'espressione facciale limitata, difficoltà nell'ascolto e mancanza di prosodia nella voce. Dal punto di vista

neurofisiologico, poiché il vago è integrato in diversi sistemi di feedback che coinvolgono sia le strutture periferiche che centrali, tale ritiro potrebbe manifestarsi a più livelli: può compromettere la regolazione degli organi viscerali come l'intestino, il cuore e il pancreas (Wakefield et al., 2002). In secondo luogo, possono verificarsi disturbi nella regolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-corticosurrene (HPA) in cui il vago è coinvolto.

Per passare efficacemente dalle strategie difensive a quelle di coinvolgimento sociale, il sistema nervoso dei mammiferi deve eseguire due importanti processi: (a) valutazione del rischio nell'ambiente, (b) se ritenuto sicuro, inibire le strutture limbiche che controllano i comportamenti di attacco-fuga e di immobilizzazione (Porges, 2009). Il meccanismo, distinto dalla percezione, in grado di valutare la sicurezza dell'ambiente e attribuire lo stato neurofisiologico al rischio effettivo, prende il nome di *Neurocezione*. Quando l'ambiente è valutato come sicuro, le strutture limbiche difensive sono inibite, favorendo l'impegno e la comunicazione sociale. Al contrario, in condizioni psicopatologiche, alcuni individui sperimentano una discrepanza, valutando l'ambiente come pericoloso anche quando è sicuro. Tale discrepanza si traduce, pertanto, in stati fisiologici che supportano le reattività difensive e non il coinvolgimento sociale (Porges, 2003).

In riferimento al nostro interesse, la prospettiva polivagale riflette un livello di indagine che enfatizza meccanismi neurofisiologici e neurobiologici per determinare come misure della frequenza cardiaca, in quanto caratteristiche non invasive dei circuiti neurali adattivi, siano correlate a processi psicologici e comportamentali (Porges, 2009).

5.3. Neurovisceral Integration Model (NIM)

Il Neurovisceral Integration Model (NIM) o modello di integrazione neuroviscerale di Thayer e Lane (2000) propone che il complesso di processi fisiologici, emotivi e cognitivi, coinvolti nell'autoregolazione e nell'adattamento dell'organismo alle richieste ambientali, possa essere costituito da un'unica base comune. I ricercatori hanno identificato unità funzionali all'interno del sistema nervoso centrale che supportano la capacità dell'individuo di rispondere all'ambiente organizzando il proprio comportamento in modo efficace. Una di queste entità prende il nome di *Central Autonomic Network (CAN)* (Benarroch, 1997). Dal punto di vista funzionale, questa rete si colloca alla base di un sistema di regolazione interno, attraverso il quale il cervello controlla risposte visceromotorie, neuroendocrine e comportamentali, fondamentali per l'adattamento e il comportamento finalizzato. Strutturalmente invece, la CAN include la corteccia insulare, la corteccia prefrontale mediale, cingolata anteriore e

orbitofrontale, il nucleo centrale dell'amigdala, i nuclei paraventricolari e dell'ipotalamo, il grigio periacqueduttale, il nucleo ambiguo, il nucleo del tratto solitario, il nucleo parabrachiale e il midollo ventrolaterale e mediale (Thayer e Friedman, 2004). Un'ulteriore unità funzionale del SNC al servizio del comportamento, è stata definita *Anterior Executive Region* (AER). Le proiezioni modulano il comportamento, attraverso la valutazione del contenuto motivazionale degli stimoli interni ed esterni (Devinsky et al., 1995). La rete AER, denominata anche "sistema limbico rostrale", comprende la corteccia anteriore e insulare, la corteccia orbitofrontale, l'amigdala, il grigio periacqueduttale, lo striato ventrale e i nuclei autonomici del tronco encefalico. Parallelamente, Damasio (1998) che definisce le emozioni come meccanismi omeostatici che autoregolandosi permettono di mantenere la stabilità interna di un organismo, nel momento in cui si presentano variazioni provenienti dall'interno o dall'ambiente esterno, propone un "circuito emozionale neurale", per il quale esiste una notevole sovrapposizione strutturale con la CAN e l'AER (Thayer e Lane, 2000). Tale circuito include l'amigdala, la corteccia prefrontale ventromediale, l'ipotalamo, i nuclei autonomi del tronco encefalico, il nucleo del tratto solitario, il grigio periacqueduttale, l'insula e le cortecce somatosensoriali. In presenza di somiglianze strutturali tra le diverse unità funzionali sopra descritte, gli autori propongono che la CAN, la rete AER e il circuito emozionale di Damasio, rappresentino il medesimo network funzionale, associato ai processi di selezione e organizzazione del comportamento e alla modulazione di risorse psicofisiologiche necessarie ai processi cognitivi ed emozionali. Le componenti neurali reciprocamente interconnesse, incluse nel network, consentono interazioni bidirezionali tra le strutture corticali e sottocorticali del SNC, il controllo e l'integrazione di informazioni sensoriali, viscerali e autonome. In particolare, Thayer e Lane (2009) ipotizzano circuiti cortico-subcorticali inibitori, in grado di modulare la funzione cardiovascolare. L'output primario della CAN è mediato da neuroni pregangliari simpatici e parasimpatici che innervano il nodo seno-atriale del cuore, rispettivamente attraverso i gangli stellati e il nervo vago. L'attivazione di entrambe le branche del sistema nervoso autonomo è all'origine della variabilità della frequenza cardiaca (HRV), che riflette principalmente la funzione vagale. È importante sottolineare che l'output della CAN si trova sotto il controllo inibitorio tonico da parte degli interneuroni GABAergici del nucleo del tratto solitario. L'acido γ -aminobutirrico (GABA) è il principale neurotrasmettitore inibitorio del SNC. Esistono, difatti, differenti percorsi neurali in cui l'attività corticale inibisce tonicamente circuiti autonomi del tronco encefalico, responsabili sia degli effetti simpaticoeccitatori, che parasimpatoinibitori sul cuore.

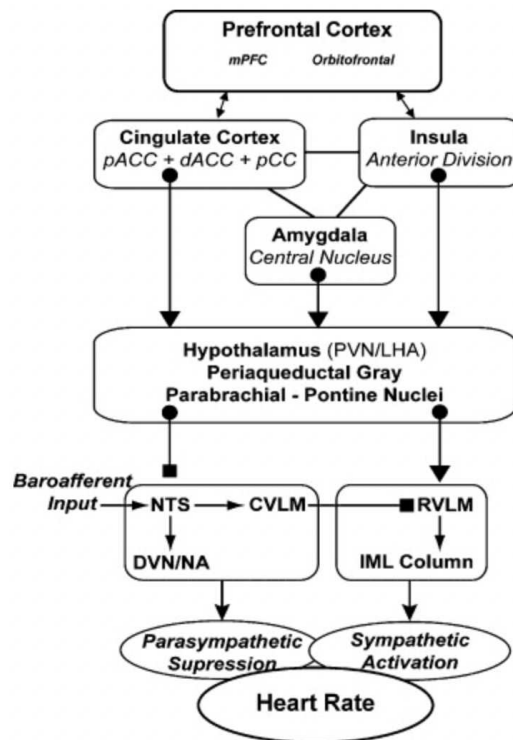


Figura 6. Diagramma che mostra possibili percorsi attraverso cui la corteccia prefrontale potrebbe influenzare il controllo della FC (Thayer e Lane, 2009).

In particolare, nel modello proposto sono le aree corticali prefrontali, tra cui la corteccia orbitofrontale (OFC) e la corteccia prefrontale mediale (mPFC), ad inibire tonicamente l'amigdala attraverso proiezioni GABAergiche (Barbas et al., 2003), in particolare il nucleo centrale dell'amigdala (CeA), principale fonte efferente di modulazione delle risposte cardiovascolari, autonome ed endocrine. Quando il controllo tonico inibitorio della PFC si mantiene stabile, si verifica una riduzione della FC e un aumento dell'HRV mediata dalla funzione vagale.

Al contrario, quando la PFC risulta ipoattiva, il controllo tonico dell'output del CeA viene ridotto, e quindi con la disinibizione del nucleo, si può verificare un aumento della frequenza cardiaca attraverso tre percorsi: (1) attivazione dei neuroni simpatoeccitatori tonicamente attivi nel midollo rostrale ventrolaterale (RVLM), mediante una ridotta inibizione dei neuroni nel midollo ventrolaterale caudale (CVLM) che porta ad un netto aumento dell'attività simpatica; (2) inibizione dei neuroni nel nucleo del tratto solitario che, a sua volta, portano ad un'inibizione dei neuroni del nucleo ambiguo e del nucleo motore dorsale del vago, determinano una netta diminuzione dell'attività parasimpatica; (3) attivazione diretta dei neuroni del RVLM simpatoeccitatori che permettono un netto aumento dell'attività simpatica. Il risultato finale prevede un aumento della FC e una conseguente diminuzione dell'HRV (Thayer e Lane, 2009). Pertanto, l'HRV rappresenta un indice del feedback neurale centro-periferico e

dell'integrazione SNC-SNA (Thayer e Friedman, 2004). Inoltre, il corretto funzionamento dei processi inibitori è stato considerato vitale per la conservazione dell'integrità del sistema e quindi vitale per la salute. In questo senso, un'elevata HRV correla con un maggiore adattamento e autoregolazione dell'organismo alle richieste ambientali. Al contrario, è possibile che una bassa HRV, indice dell'attività di una serie di strutture neurali coinvolte nella regolazione fisiologica, affettiva e cognitiva, possa essere esaminata come endofenotipo utile all'individuazione di disfunzioni coinvolte nella psicopatologia (Thayer e Lane, 2009).

5.4. L'Heart Rate Variability (HRV) o variabilità della frequenza cardiaca

L'HRV è un indice, espressione della variazione continua negli intervalli di tempo tra battiti cardiaci adiacenti nell'onda R dell'ECG. Un singolo intervallo è definito intervallo R-R o *inter-beat interval* (IB) (Shaffer et al., 2014). L'andamento temporale dell'intervallo R-R è denominato tacogramma: un'analisi quantitativa della curva consente di ottenere parametri HRV. La variabilità della frequenza cardiaca rappresenta un marker elettrocardiografico non invasivo che riflette l'attività delle componenti simpato-vagali sul cuore. In un cuore sano, con un SNA integro, si osserveranno continue variazioni fisiologiche dei cicli sinusali che riflettono uno stato simpato-vagale bilanciato e una HRV nella norma; al contrario, in un cuore danneggiato, i cambiamenti nell'attività delle fibre afferenti ed efferenti del SNA e nella regolazione neurale contribuiranno allo squilibrio simpato-vagale, riflesso in una ridotta HRV (Van Ravenswaaij-Arts et al., 1993). Difatti, un livello ottimale di variabilità all'interno dei principali sistemi regolatori di un organismo è fondamentale per la flessibilità intrinseca, l'adattamento e la resilienza di un sano ed efficiente funzionamento fisiologico (Shaffer et al., 2014). Nel 1996 Task Force della *European Society of Cardiology* (ESC) e della *North American Society of Pacing and Electrophysiology* (NASPE) hanno definito standard di misurazione e uso clinico dell'HRV.

L'HRV può essere valutata con vari approcci analitici: i più comunemente usati sono gli indici tempo-dominio (*time-domain*) e frequenza dominio (*frequency domain*).

5.4.1. Indici tempo-dominio

Gli indici tempo-dominio quantificano la variabilità della frequenza cardiaca negli intervalli R-R, in un tracciato ECG continuo usando misure statistiche (Sgoifo et al., 2014). Da una registrazione continua dell'ECG, solitamente di 24 h, una volta rilevati i complessi QRS, sono

determinati i normali intervalli R-R. I parametri utilizzati più frequentemente sono rappresentati da SDNN e SDANN che derivano dagli intervalli inter-battito stessi e RMSSD e pNN50 derivati dalle differenze tra intervalli R-R adiacenti.

<i>Variabile</i>	<i>Unità</i>	<i>Descrizione</i>
SDNN	ms	Deviazione standard di tutti gli intervalli NN
SDANN	ms	Deviazione standard degli intervalli NN medi in segmenti di 5 minuti durante la registrazione di 24h
RMSSD	ms	Radice quadrata media delle differenze tra battiti cardiaci normali
pNN50	%	Percentuali di intervalli NN adiacenti che differiscono per più di 50ms

Tabella 3. Indici tempo-dominio

L'SDNN è un indice globale dell'HRV e rappresenta la deviazione standard dell'IBI normale (NN), misurata in millisecondi. Tale misura riflette tutti i fattori che contribuiscono alla frequenza cardiaca; lo SDANN è un indice dato dalla deviazione standard degli intervalli NN medi per ciascun segmento di 5 minuti durante una registrazione di 24 ore. Fornisce informazioni a lungo termine ed è sensibile a basse frequenze come l'attività fisica, i cambiamenti di posizione e il ritmo circadiano. Come l'SDNN viene misurato in millisecondi. Generalmente, si ritiene che SDNN rifletta i cambiamenti giorno-notte dell'HRV. Parallelamente, RMSSD e pNN50 sono i parametri più comuni basati sulle differenze di intervallo. L'RMSSD è dato dalla radice quadrata media delle differenze tra battiti cardiaci normali. Riflette la varianza inter-battito della frequenza cardiaca ed è utilizzata per stimare i cambiamenti mediati dal vago, riflessi nell'HRV. Infine, la pNN50 rappresenta la percentuale di intervalli adiacenti che differiscono l'uno dall'altro per più di 50 ms (Shaffer et al., 2014). Queste misurazioni corrispondono a variazioni dell'HRV a breve termine e non dipendono da variazioni giorno-notte (Van Ravenswaaij-Arts et al., 1993; Tsuji et al., 1996). Tuttavia, le misure del tempo non sembrano fornire un mezzo per quantificare adeguatamente le dinamiche autonome, l'attività ritmica o oscillatoria generata da diversi sistemi di controllo fisiologico. I dati raccolti da ricercatori differenti sono comparabili solo se le lunghezze di registrazione

risultano esattamente le stesse e i dati sono raccolti nelle medesime condizioni (Shaffer et al., 2014).

5.4.2. Indici frequenza-dominio

L'analisi dominio-frequenza o analisi della densità spettrale di potenza (PSD) permette di scomporre un segnale fluttuante, dipendente dal tempo, nelle sue componenti sinusoidali e rilevare la quantità di variazione ciclica all'interno dei diversi intervalli di frequenza (Malliani et al., 1991). L'analisi PSD fornisce informazioni su come viene distribuita la potenza – nonché la varianza e l'ampiezza di un segnale – in funzione della frequenza, che è il periodo di tempo di un dato ritmo (Shaffer et al., 2014). La Task Force dell'*European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology* (1996) ha classificato le variazioni di frequenza cardiaca in quattro bande di frequenza:

- Ultra-low frequency (ULF): ≤ 0.003 Hz
- Very-low frequency (VLF): 0.0033-0.04 Hz
- Low-frequency (LF): 0.04-0.15 Hz
- High-frequency (HF): 0.15-0.4 Hz

Le registrazioni spettrali a breve termine (da 5 a 10 minuti) sono caratterizzate dalle componenti VLF, HF e LF, mentre le registrazioni a lungo termine includono anche le ULF. La potenza del segnale, in cui sono spesso espressi gli indici frequenza-dominio, può essere assoluta o relativa. La prima viene calcolata in millisecondi al quadrato diviso per i cicli al secondo (ms^2/Hz); la potenza relativa viene computata dalla percentuale di potenza totale dell'HRV (in ms^2), data dalla somma delle quattro bande spettrali (Sztajzel et al., 2004). In riferimento alle bande High e Low frequency, la componente HF è generalmente considerata un marker di modulazione vagale sul cuore. Tale banda prende anche il nome di *banda respiratoria* poiché corrisponde alle variazioni della frequenza cardiaca che avvengono in sincronia con il ciclo respiratorio, note come aritmia sinusale respiratoria (RSA). L'entità di questa oscillazione è variabile, ma solitamente può essere esagerata con una respirazione lenta e profonda. In individui sani più giovani, non è raro vedere un evidente aumento della banda HF durante la notte e una diminuzione durante il giorno (Otsuka et al., 1997). Inoltre, la potenza HF correla con l'indice dominio-tempo RMSSD (Kleiger et al., 2005). La componente LF, invece, risulta influenzata

da meccanismi vagali, simpatici e baroriflessi a seconda del contesto. Ad essere controverso è invece il rapporto tra queste due potenze, definito rapporto LF/HF. Si presume che un basso rapporto LF/HF rifletta una maggiore attività parasimpatica, rispetto all'attività simpatica in richiesta alla conservazione di energia e impegno in comportamenti di affiliazione (Taylor, 2006). Al contrario, un alto rapporto LF/HF potrebbe indicare una maggiore attività simpatica rispetto a quella vagale, come si osserva in condizioni in cui è richiesto impegno nel fronteggiamento di una sfida. Pertanto, tale rapporto deve essere interpretato con cautela (Shaffer et al., 2014).

5.4.3. L'utilità clinica dell'HRV

L'importanza clinica dell'HRV è stata scoperta a partire dagli anni '60: in uno studio condotto da Hon e Lee (1963) è stato mostrato come la sofferenza fetale, durante la gestazione, fosse preceduta da alterazioni dell'HRV prima ancora di altri cambiamenti nella frequenza cardiaca. Negli anni '70, l'HRV si è dimostrata capace di predire la neuropatia autonoma in pazienti diabetici, prima della comparsa dei sintomi (Ewing et al., 1976). Successivamente, la riduzione dell'HRV è stata correlata con l'aumento della malattia e della mortalità e con eventi aritmici in pazienti sopravvissuti all'infarto del miocardio (Wolf, 1978). Inoltre, l'analisi HRV è stata sempre più utilizzata per valutare la disfunzione autonoma in differenti condizioni patologiche, tra cui diabete, obesità, ansia e depressione (Thayer e Lane, 2009).

Più recentemente, è stato osservato che l'HRV rappresenta anche un indice di resilienza psicologica e flessibilità comportamentale, che riflette la capacità dell'individuo di adattarsi efficacemente alle mutevoli esigenze ambientali o sociali (Berntson et al., 2008). L'età del paziente può mediare la relazione tra ridotta HRV e capacità auto-regolatoria. Appare che l'HRV diminuisca con l'avanzare dell'età (Umetani et al., 1998), dal momento che l'invecchiamento comporta spesso cambiamenti nel sistema nervoso, come la perdita di neuroni nel cervello e nel midollo spinale che possono portare a degradare la trasmissione del segnale (Jäncke et al., 2014) e ridurre, di conseguenza, le capacità di auto-regolazione. In particolare, l'HF-HRV a riposo è stata riconosciuta come possibile *biomarker* transdiagnostico per la regolazione emozionale e il controllo cognitivo in specifiche condizioni psicopatologiche, tra cui depressione (Rottenberg, 2007b), ansia (Thayer et al., 1996), disturbi dell'attenzione (Rash et al., 2012), disturbo di panico (Admundson e Stein, 1994), psicopatia (Hansen et al., 2007) e schizofrenia (Clamor et al., 2015). La regolazione emotiva è un'abilità preziosa che ha chiare implicazioni per la salute. Una risposta emotiva adeguata, infatti, richiede la selezione di una

risposta ottimale e l'inibizione di quelle meno funzionali da un ampio repertorio comportamentale, in modo tale che l'uso delle risorse sia adatto alle esigenze. A tal proposito, il ruolo dell'HF-HRV nella regolazione emotiva è stato studiato a due diversi livelli di analisi. A livello di tratto o *tonico*, le differenze individuali nell'HRV a riposo sono state associate a differenze nella regolazione emotiva. È stato dimostrato che individui con livelli elevati di HF-HRV a riposo producono risposte emotive appropriate al contesto, indicizzate dal potenziamento emotivo dello startle, risposte di frequenza cardiaca fasica, oltre che da risposte comportamentali ed emotive self-report, rispetto a coloro che hanno un'HF-HRV ridotta (Ruiz-Padial et al., 2003; Thayer e Brosschot, 2005). A livello di stato o *fasico*, si è osservato che aumenti fasici dell'HF-HRV in risposta a situazioni che richiedono strategie di regolazione emotiva, facilitano una regolazione emotiva efficace (Ingjaldsson et al., 2003). Pertanto, insieme questi risultati suggeriscono che l'HRV funziona sia a livello di tratto che a livello di stato come indice che può essere usato al servizio della regolazione emotiva. Parallelamente, è stata indagata la relazione tra HRV e regolazione cognitiva (Thayer e Johnsen, 2004; Thayer et al., 2005). Molti compiti importanti per la sopravvivenza coinvolgono funzioni cognitive come la memoria di lavoro, l'attenzione sostenuta, la capacità di inibire risposte dominanti, ma inappropriate e la flessibilità mentale in generale, associate alla corteccia prefrontale. In una serie di studi è stato mostrato che, rispetto agli individui con bassi livelli di HRV a riposo, quelli con livelli più elevati, hanno ottenuto migliori risultati in compiti che richiedevano funzioni esecutive, come nello Stroop Test o nell'N-back task (Johnsen et al., 2003; Hansen et al., 2003). I medesimi risultati sono stati estesi anche a situazioni più ecologicamente valide (Saus et al., 2006). Pertanto, questi studi suggeriscono che individui con una HRV a riposo più elevata sono maggiormente in grado di svolgere compiti che coinvolgono funzioni esecutive ed inibitorie in un'ampia gamma di situazioni di laboratorio e vita reale. I deficit di queste funzioni esecutive, accompagnate ad una ridotta HF-HRV, risultano essere presenti anche in stati e disposizione affettive patologiche, come nella depressione e nell'ansia (Thayer e Lane, 2009). Ai fini dello studio è approfondita l'associazione tra HRV e depressione.

5.5. HRV e depressione

Uno dei meccanismi fisiopatologici sottostanti che caratterizzano la depressione è la disfunzione autonoma, che sembra altrettanto rappresentare un substrato biologico centrale che collega la depressione ad una serie di disfunzioni fisiche concomitanti, ad esempio disfunzioni cardiovascolari (Thayer e Lane, 2007; Udupa et al., 2007; Licht et al., 2008; Kemp

et al., 2012). Non sorprende che una valutazione accurata e non invasiva dell'attività del sistema nervoso autonomo, ottenuta misurando la variabilità della frequenza cardiaca, sia diventata estremamente popolare in vari campi di ricerca. La depressione rappresenta un fattore di rischio stabilito per le malattie cardiovascolari (CVD) e la mortalità (Barefoot e Schroll, 1996; Freedland et al., 2003; Lett et al., 2004; Glassman, 2007). Infatti, individui con depressione maggiore hanno molte più probabilità di soffrire di malattia coronarica o sequele cardiovascolari acute come infarto del miocardio, insufficienza cardiaca congestizia e ipertensione (Nemeroff e Goldschmidt-Clermont, 2012). Tra i fattori biologici ipotizzati per spiegare l'associazione tra depressione e CVD, la disfunzione autonoma neurale appare dunque un buon candidato (Licht et al., 2008). Le alterazioni del funzionamento del SNA si possono osservare nella minore attivazione del sistema vagale, che si riflette nella riduzione dell'HRV. Alcuni anni fa, Thayer e Lane (2007) attraverso la revisione della letteratura sulla relazione tra attività vagale e rischio CVD, hanno sottolineato l'evidenza che la ridotta funzione vagale è associata a ciascuno degli otto fattori di rischio per le malattie cardiache, come elencato dal *National Heart, Lung, and Blood Institute* del *National Institute of Health* degli Stati Uniti, nonché ipertensione, diabete, colesterolo alto, fumo, obesità, età e storia familiare di malattie cardiovascolari. Riduzioni dell'HRV, in particolare della HF-HRV associata alla modulazione vagale, sono state riportate in pazienti con disturbo depressivo maggiore rispetto ai soggetti sani di controllo, esponendoli maggiormente al rischio di morbilità cardiovascolare e di mortalità (Licht et al., 2008). Da una prospettiva psicologica, nel disturbo depressivo maggiore si osserva una scarsa regolazione emotiva, che costituisce una caratteristica importante nei disturbi depressivi (Joormann e Gotlib, 2010); in quanto tale, hanno ipotizzato che la riduzione dell'HRV contribuisca alla genesi dei sintomi, attraverso l'elaborazione affettiva disadattiva. Inoltre, alcuni studi hanno osservato come bassi livelli di RSA siano associati a stati emotivi negativi (Appelhans e Luecken, 2006; Delgado et al., 2014).

5.5.1. Relazione tra HRV, depressione e funzioni esecutive

Numerosi studi hanno confermato la presenza di disturbi cognitivi nel disturbo depressivo maggiore, in particolare delle funzioni esecutive (Porter et al., 2003; Stefanopoulou et al., 2009; Lee et al., 2012). La rilevanza clinica di queste menomazioni è sottolineata dall'associazione tra compromissioni del funzionamento esecutivo, disabilità funzionale e scarsa qualità della vita (Jaeger et al., 2006). Inoltre, è stato riscontrato che l'entità della menomazione delle FE sia

predittiva del rischio di ricaduta dopo il recupero da episodi depressivi, così come la gravità dei sintomi residui (Alexopoulos et al., 2000). Tuttavia, l'entità della compromissione delle FE nella depressione è ancora oggi oggetto di dibattito.

Oltre ai sintomi depressivi, anche l'HRV è risultato correlato alle funzioni esecutive. Molteplici studi e quadri teorici come la Teoria Polivagale (Porges, 2007) e il Modello di Integrazione Neuroviscerale (Thayer e Lane, 2009) hanno collegato la funzione vagale del controllo cardiaco all'attivazione in aree della corteccia prefrontale (Ter Horst, 1999; Aheren et al., 2001; Barbas et al., 2003; Lane et al., 2009). Nello specifico, in una recente meta-analisi Thayer et al. (2012) hanno trovato associazioni significative tra HRV e attività neurale nella PFC ventro-mediale. La PFC è la parte del cervello più strettamente associata alle funzioni esecutive (Goldman-Rakic, 1998; Alvarez e Emory, 2006). Di conseguenza, ci si aspetta che una ridotta attività nella PFC influisca sulle capacità cognitive legate a questa regione del cervello (Barbas et al., 2003; Thayer et al., 2009). Poiché l'HRV appare riflettere l'attività nella PFC, si suppongono associazioni tra HRV mediata vagamente e misure del funzionamento esecutivo (Thayer et al., 2009). Finora, sono state ben documentate alterazioni, legate alle prestazioni, nell'HRV durante la valutazione delle capacità esecutive (Duschek et al., 2009; Mathewson et al., 2010): l'HRV appare diminuire durante tali valutazioni.

Dati questi risultati e la notevole associazione tra una ridotta HRV e la depressione maggiore, si intende valutare se l'HRV possa svolgere un ruolo da moderatore nella relazione tra depressione e funzioni esecutive.

SECONDO CAPITOLO

6. VIRTUAL REALITY (VR)

6.1. Definizioni

L'espressione *Virtual Reality* (VR) fa parte del "continuum virtuale", definito da Paul Milgram e Fumio Kishino (1994), che si estende dall'ambiente reale all'ambiente virtuale. All'interno del continuum, si osserva anche il sottoinsieme della realtà aumentata e della realtà mista che non sono oggetto di osservazione in questo elaborato.

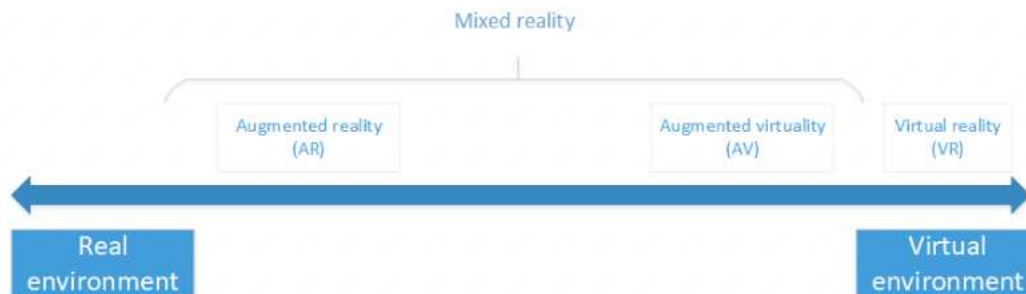


Figura 7. Continuum virtuale (Milgram e Kishino, 1994)

In relazione alla realtà virtuale, è possibile verificare l'esistenza di differenti definizioni:

- Fuchs e Bishop (1992) hanno definito la VR come *“una grafica interattiva tridimensionale, mostrata in tempo reale e combinata con una tecnologia di visualizzazione che offre all'utente l'immersione e la manipolazione diretta”*;
- Gigante (1993) descrive la VR come *“l'illusione della partecipazione ad un ambiente sintetico, piuttosto che l'osservazione esterna di un tale ambiente. Si basa su display 3D stereoscopici con tracciamento della testa, tracciamento del corpo e suono. È immersiva e multisensoriale”*
- Cruz-Neira (1993) scrive che *“la VR si riferisce ad ambienti immersivi, interattivi, multisensoriali, incentrati sullo spettatore, generati da computer 3D e alla combinazione di tecnologie necessarie per costruire ambienti”*.

Sebbene siano diverse, queste definizioni evidenziano tre caratteristiche comuni ai sistemi VR: l'immersione, la percezione di essere presenti in un ambiente e l'interazione con quell'ambiente

(Biocca, 1997; Lombard e Ditton, 1997; Loomis et al., 1999; Biocca et al., 2001; Skalski e Tamborini, 2007; Slater, 2009; Sundar e Bellur, 2010). In particolare, l'immersione fa riferimento alla quantità di sensi stimolati, alle interazioni e alla somiglianza degli stimoli usati per simulare la realtà. In funzione di questa caratteristica, esistono tre tipologie di realtà virtuale, che dipendono dalle proprietà del sistema tecnologico utilizzato per isolare l'utente dalla realtà (Slater, 2009). In primo luogo, i *sistemi non immersivi* che utilizzano desktop standard per riprodurre immagini; in secondo luogo, i *sistemi immersivi* forniscono un'esperienza simulata completa grazie al supporto di diversi dispositivi di output sensoriali come display montati sulla testa, che permettono di migliorare la visione stereoscopica³ dell'ambiente attraverso il movimento della testa, nonché dispositivi audio e tattili. Infine, i *sistemi semi-immersivi* forniscono un'immagine stereoscopica di una scena tridimensionale, visualizzata su un monitor, utilizzando una proiezione prospettica accompagnata dalla posizione della testa dell'osservatore (Ware et al., 1993). I sistemi immersivi ad alta tecnologia hanno mostrato un'esperienza più vicina alla realtà, dando all'individuo l'illusione della non mediazione tecnologica e sentendo di "essere dentro" o presente nell'ambiente virtuale (Lombard e Ditton, 1997). Questo concetto riporta alle altre caratteristiche che accomunano i sistemi di VR, la presenza, correlato soggettivo dell'immersione e l'interazione. Tali elementi si concettualizzano come la complessa sensazione psicologica di percezione della presenza fisica nell'ambiente virtuale e la possibilità di interagire e reagire come se l'utente si trovasse nel mondo reale (Heeter, 1992). L'obiettivo centrale della VR è, difatti, quello di collocare l'individuo in un ambiente che non è normalmente sperimentato. Tale scopo risulta soddisfatto estendendo l'interfaccia uomo-computer (Latta e Oberg, 1994). Attingendo al concetto di interfaccia tridimensionale, il soggetto viene posto in una condizione di scambio attivo con un mondo creato mediante computer. La possibilità di un paradigma illimitato di interazione unidirezionale rappresenta il punto di forza della nuova tecnologia: l'individuo non è semplicemente un osservatore esterno di immagini, che vive passivamente la realtà costruita, ma è in grado di modificare attivamente il mondo in cui agisce in risposta all'ambiente, mediante una condizione di immersione sensoriale (Riva, 1997). Tuttavia, il grado di presenza e interazione è dipeso dal livello di realismo garantito all'interno dell'ambiente virtuale. Se gli stimoli presentati sono simili alla realtà, le aspettative dell'utente saranno congruenti alle aspettative reali, migliorando l'esperienza stessa della realtà virtuale. Allo stesso modo,

³ "La stereoscopia (raramente detta anche "stereofotografia" o "stereografia") è una tecnica di realizzazione e visione di immagini, disegni, fotografie e filmati, atta a trasmettere una illusione di tridimensionalità, analoga a quella generata dalla visione binoculare del sistema visivo umano" (AGMultivision, 2020).

maggiore è il grado di realtà percepito nell'interazione con gli stimoli virtuali, maggiore sarà il livello di realismo dei comportamenti che l'utente metterà in atto all'interno dell'ambiente virtuale (Baños et al., 2009). Per un approfondimento sul “senso di presenza” si rimanda al paragrafo 6.4.

6.2. Panoramica storica della realtà virtuale

La prima forma di realtà virtuale può essere fatta risalire allo storytelling, processo interno di creazione di mondi alternativi e di condivisione con gli altri. Un qualsiasi individuo viene guidato nell'immaginazione, da parte di un'altra persona che facilita il processo creativo. Durante l'ascolto di una storia, ciò che l'ascoltatore incorpora all'interno del proprio mondo immaginario è frutto e riflesso anche delle proprie esperienze di vita. Infatti, un narratore può collegare insieme concetti approssimativi di un “mondo virtuale”, ma molti dettagli sono lasciati all'immaginazione dell'ascoltatore. Man mano che le tecnologie prendono il posto della componente umana viene lasciato sempre meno spazio all'immaginazione dell'individuo, a favore di un aumento di informazioni sensoriali che agevolano altri processi cognitivi, come l'elaborazione riflessiva, la creazione di significati o il coinvolgimento emotivo, processi che tendono a verificarsi solitamente quando l'individuo interagisce con la realtà fisica. Alla fine del 1700 i dipinti panoramici, che fornivano immagini condivise, hanno rappresentato un primo esempio di realtà virtuale. Nel 1792, Robert Barker inizia la costruzione di un intero edificio dedito a creare l'illusione di immergersi in un luogo diverso dal comune. Con l'avvento della cinematografica che registra la realtà molto più rapidamente e tramite un processo molto più diretto, l'interesse per le panoramiche declina. Tra la fine del 1800 e l'inizio del 1900, Charles Wheatstone pone le basi per il funzionamento dei visori VR, utilizzando il concetto di immagini stereoscopiche, forma popolare di intrattenimento dell'epoca, che si basa sull'idea della visione binoculare. La percezione della profondità che tali immagini garantiscono, rende l'esperienza più vivida, anche se in un modo mediato dalla capacità di visualizzazione spaziale dell'individuo (Bown et al., 2017). Tuttavia, l'effettivo concetto di “realtà virtuale” è emerso intorno agli anni '60 del secolo scorso, mentre il termine ad oggi in uso verrà formulato solo successivamente. Nel 1962, Heilig Morton, considerato il padre della realtà virtuale, crea il primo simulatore tridimensionale *Sensorama*, un'esperienza simulata di una motocicletta che attraversa Brooklyn, caratterizzata da diverse stimolazioni sensoriali di natura uditiva, olfattiva e tattile, per fornire un'esperienza realistica (Heilig, 1962). Negli stessi anni, Ivan Sutherland sviluppa *The Ultimate Display* che, oltre ai suoni, odori e feedback tattili, include una grafica

interattiva che Sensorama non fornisce. Inoltre, Philco realizza il primo HMD. Insieme al The Sword of Damocles⁴ (“La spada di Damocle”) di Sutherland, l’HMD è stato in grado di aggiornare le immagini virtuali, tracciando la posizione e l’orientamento della testa dell’individuo (Sutherland, 1965). Il visore era costituito da un monitor a tubo catodico, due sistemi di tracciamento – uno meccanico e l’altro ultrasonico – occhiali, programmi ed algoritmi al computer (Sutherland, 1968). Sutherland è stato in grado di proiettare un cubo etereo su lenti ottiche semitrasparenti, generando l’illusione che il cubo fluttuava nella stanza e modificasse il movimento e l’inclinazione in corrispondenza dei movimenti della testa dell’osservatore. La tecnologia per creare un’immagine tridimensionale interattiva che cambia e si muove con l’osservatore, rappresenta il trampolino di lancio per la successiva tecnologia VR (Cipresso et al., 2018). Prima di questo, nessuna tecnologia VR poggiava su basi puramente digitali, che mancavano di un livello di presenza, vividezza e interattività adeguato. Da questo momento in poi, è stato possibile identificare diversi filoni che hanno portato al decollo della realtà virtuale alla fine degli anni ’80. Il termine “realtà virtuale” è stato coniato per la prima volta da Jaron Lanier, fondatore della *Visual Programming Languages* che è stata una delle prime aziende a produrre e vendere prodotti VR ai consumatori (Schroeder, 1993). Sono stati sviluppati DataGlove, EyePhone e Audiosphere, dispositivi che, se combinati, risultano creare un’esperienza VR coinvolgente tale da soddisfare molti requisiti per indurre presenza, ma non vividezza (Cipresso et al., 2018). Parallelamente, la NASA Ames sviluppa il sistema *Virtual Interface Environment Workstation* (VIEW) (Fisher, 1987). Si tratta di un sistema VR completo, con tutti i componenti ad oggi riconoscibili: HMD con ampio campo visivo, relativamente leggero, tracciamento della testa, audio, tracciamento del corpo e guanti che consente ai partecipanti di interagire con oggetti virtuali (Slater et al., 2016). Un grande passo per una maggiore interattività nella tecnologia VR è stato ottenuto nel 2001 con SAS3TM o cubo SAS. Il cubo SAS è stato definito anche “*The Cave*”, in riferimento all’allegoria di Platone della caverna, in cui sono sfidate percezione, realtà ed illusione. Si tratta di una stanza costituita da proiettori e sensori guidati da computer che reagiscono alle persone nella stanza. I progressi nella grafica dei computer sviluppati dall’industria dei videogame sembrano oggi favorire un maggiore livello di vividezza e interazione all’interno dell’ambiente virtuale. Questo ha portato all’utilizzo della VR in differenti campi di applicazione oltre al videogaming (Meldrum et al., 2012), come l’addestramento militare (Alexander et al., 2017), la progettazione architettonica

⁴ Prende il nome dalla storia greca di Damocle, in cui una spada sospesa in aria si trovava direttamente sopra la testa del re (Cipresso et al., 2018).

(Song et al., 2017), l'educazione (Englund et al., 2017), l'apprendimento e la formazione delle abilità sociali (Schmidt et al., 2017), le simulazioni di procedure chirurgiche (Gallagher et al., 2005) e l'assistenza agli anziani e la salute mentale (Freeman et al., 2017). Una recente revisione di Slater e Sanchez-Vives (2016) ha riportato le principali evidenze della VR in tali campi applicativi, concentrandosi su punti deboli e vantaggi. Ai fini del presente studio, si focalizza l'attenzione sull'uso e l'efficacia della realtà virtuale nella valutazione e nel trattamento dei disturbi psicologici e neurologici.

6.3. Strumenti

I dispositivi tecnologici in uso per la realtà virtuale immersiva e non immersiva sono differenti. La VR immersiva è caratterizzata da un insieme di componenti tecnologiche chiave, divisibili in (Parsons et al., 2017):

- Dispositivi di input, includono sensori e tracker che catturano le azioni dell'individuo (ad esempio, i movimenti della testa e delle mani), per consentire all'utente di interagire con l'ambiente virtuale. Tra questi si riscontrano i *Dispositivi di tracciamento*, come guanti, sensori di posizionamento della testa e l'eye-tracking, una tecnologia che monitora i movimenti degli occhi e i *Dispositivi di puntamento*, che includono mouse, guanti, trackball e joystick;
- Dispositivi di output, includono le tecnologie che forniscono all'individuo informazioni continue generate dal computer. Anche se la modalità sensoriale più importante per la maggior parte delle applicazioni VR è il canale visivo, i sistemi più avanzati offrono anche feedback uditivo, olfattivo e tattile;
- Scenario simulato, è l'ambiente virtuale 3D generato dal computer. Gli ambienti sono progettati per essere esplorati, in modo che gli utenti possano interagire con i loro contenuti.



Figura 8. Head Mounted Display (HMD) (Riva, 2022)

L'*Head Mounted Display* (HMD) o visore montato sulla testa rappresenta la tecnologia VR immersiva più comune. Permette di occludere qualsiasi contatto visivo con il mondo esterno, sostituendolo con immagini generate dal computer (Riva, 2022). Con la comparsa di un'immagine per ciascun occhio, si forma una scena stereoscopica 3D. Dispone di dispositivi di tracciamento, come l'acquisizione continua della posizione, l'orientamento della testa e dello sguardo. Quando l'utente muove la testa per guardarsi attorno, il computer aggiorna ad una frequenza di fotogrammi molto elevata – 60 fotogrammi al secondo – le immagini visualizzate. Pertanto, l'individuo osserva una scena stereoscopica tridimensionale che cambia dinamicamente (Freeman et al., 2017). La prima generazione di dispositivi HMD, disponibile tra il 1990 e il 2015, era caratterizzata da ridotta risoluzione del display, campo visivo limitato e design scomodo. Questi problemi erano associati a diversi effetti collaterali come la chitenosi o *Cybersickness*, una condizione caratterizzata da nausea, vomito, vertigini e dolori al collo, dovuti al peso dell'HMD (Zanier et al., 2018), che ne limitavano l'utilizzo. Un ulteriore fattore che rendeva l'HMD difficilmente utilizzabile era riconducibile all'elevato costo. A partire dal 2016, è apparsa in commercio la prima generazione di visori VR destinati ai consumatori: l'*Oculus Rift* HMD, sviluppato e prodotto da Oculus VR, ha rivoluzionato il modo in cui la VR viene utilizzata in diversi campi applicativi (Riva, 2022). Una tecnologia VR immersiva più avanzata e costosa è la *Cave Automatic Virtual Environment* (CAVE), uno spazio simile ad un cubo che circonda l'individuo, sulle cui pareti, inclusi soffitto e pavimento, è possibile visualizzare immagini in modalità stereoscopica. Per vedere la grafica 3D proiettata nel CAVE, gli utenti indossano occhiali 3D. Inoltre, un sistema di monitoraggio

registra in tempo reale la posizione dell'utente che può muoversi all'interno dello spazio e adatta le immagini per mantenere continuamente la prospettiva dello spettatore.

Infine, i sistemi VR non immersivi utilizzano monitor standard ad alta risoluzione (schermi di desktop o laptop), così come dispositivi di output che non sono però in grado di isolare completamente il canale visivo dell'utente. Inoltre, hanno capacità interattive limitate, ad esempio, nessun tracciamento del movimento. Gli ambienti virtuali non immersivi includono videogiochi 3D e applicazioni di modellazione 3D sul desktop (Riva, 2022).

6.4. Il senso di “presenza”

Il termine “*presenza*” si riferisce ad un vasto campo di ricerca. Lombard e Ditton (1997) hanno individuato cinque diverse applicazioni di presenza utilizzate in letteratura. La presenza può essere concepita associata a differenti significati:

- *Ricchezza sociale*, in quanto il mezzo utilizzato per interagire con altre persone, è percepito come socievole, caloroso, sensibile o personale;
- *Realismo*, nella misura in cui un mezzo può sembrare percettivo e/o socialmente realistico;
- *Trasporto*, presuppone la sensazione di “esserci”;
- *Immersione*, nella misura in cui i sensi sono coinvolti nell'ambiente mediato;
- *Mezzo come attore sociale*, il mezzo stesso viene percepito come entità sociale (ad esempio, il computer come avatar).

Nella letteratura relativa alla VR immersiva, la presenza si rifà alla concezione di *trasporto*: le persone sono generalmente considerate “presenti” in un ambiente virtuale, dal momento in cui riferiscono la sensazione di “esserci” (Schuemie et al., 2001), ottenuta quando la percezione dell'individuo non è più in grado di riconoscere accuratamente il ruolo di mediazione della tecnologia nell'esperienza che sta sperimentando. Inoltre, Heeter (1992) distingue tre diversi tipi di presenza: (1) la presenza personale, si riferisce alla misura in cui la persona si percepisce parte dell'ambiente virtuale; (2) la presenza sociale, è associata all'esistenza di altri elementi (oggetti o viventi) nell'ambiente virtuale; (3) la presenza ambientale, si riferisce alla misura in cui l'ambiente stesso reagisce all'individuo nell'esperienza virtuale. Parallelamente, una più importante distinzione proposta da Slater e Wilburn (1997) comprende la nozione di “presenza” e quella di “immersione”: l'immersione riflette le capacità tecniche del sistema come il campo visivo o la risoluzione del display, l'esperienza soggettiva correlata è invece definita presenza

(Freeman et al., 2017). In base a tale distinzione la presenza comprende due diversi concetti: *place illusion* (PI) o illusione di luogo e *plausibility illusion* (Psi) o illusione di plausibilità (Slater, 2009). L'illusione di luogo si caratterizza per il senso di essere nel luogo virtuale. Una condizione necessaria per la PI è che la VR sia percepita attraverso naturali contingenze sensomotorie, basate sul *paradigma della visione attiva* (Noë, 2004). L'idea di questo paradigma è che l'individuo percepisca attraverso l'uso di tutto il corpo, in funzione di un insieme di regole implicite che implicano girare la testa, inclinarsi, allungarsi e/o guardarsi attorno. Difatti, l'individuo sperimenta i movimenti di un avatar virtuale mostratisi in modo coerente con il proprio corpo reale. L'illusione di "esserci" risulta generata nella misura in cui il sistema VR consente la percezione e il legame tra corpo virtuale e corpo reale, mediante queste contingenze. Se ciò che l'individuo vede corrisponde ai propri movimenti, la conclusione del cervello è che questa sia la realtà effettiva intorno a sé. Ciò richiama anche il *paradigma della "codifica predittiva"* (Friston et al., 2010; Friston et al., 2012), secondo il quale il cervello crea attivamente un modello interno (simulazione) del corpo e dello spazio circostante per fornire previsioni circa l'input sensoriale atteso e per ridurre al minimo il numero di errori di previsione o "sorpresa". Il modello interno, definito anche matrice corporea, permette di mantenere l'integrità del corpo sia a livello omeostatico che psicologico (Moseley et al., 2012), coinvolgendo e controllando le risorse cognitive (p.e. attenzione, memoria, funzioni esecutive) e fisiologiche. Parallelamente, i cambiamenti dinamici causati da e/o all'individuo possono dare origine all'illusione che gli eventi nell'esperienza virtuale stiano realmente accadendo: si tratta dell'illusione di plausibilità (Slater, 2009). Naturalmente, la persona è consapevole che questi eventi non sono reali. Poiché Psi sia possibile, richiede che l'ambiente virtuale sia in grado di rispondere alle azioni del partecipante e generare azioni spontanee nei suoi confronti. Risulta, inoltre, ecologicamente valido quando vengono presentati eventi di vita reale (Freeman et al., 2017). Tuttavia, la plausibilità è molto più difficile da raggiungere. Tale difficoltà appare essere supportata dalla concezione per cui il cervello tende a "riempire" i dettagli in risposta alla situazione apparente; in questo modo, come nella realtà fisica, le persone si trovano a rispondere con azioni fisiologiche e riflessi prima ancora di ragionare consapevolmente che ciò che sta accadendo non è reale. Quel ragionamento o elaborazione cognitiva di più alto livello avviene più lentamente, quando le risposte corporee autonome si sono già verificate. Difatti, la realtà virtuale si basa su questo dualismo: un'attivazione cerebrale molto rapida che induce il corpo a rispondere, includendo risposte autonome e pensieri che vengono generati in risposta ad una situazione apparente, ed il processo cognitivo più lento che rappresenta un meccanismo vitale per la sopravvivenza e si

verifica normalmente nella realtà fisica. Considerando così la VR come un “simulatore di realtà”, il correlato comportamentale della presenza è ricondotto alla possibilità che l’individuo adotti nella VR gli stessi comportamenti che metterebbe in atto in circostanze simili nella realtà (Slater et al., 2016). Dunque, la realtà virtuale rappresenta un potente strumento per il raggiungimento di un’esperienza autentica, anche se ciò che viene rappresentato potrebbe essere del tutto immaginario e fantastico. Per comprendere che cosa contribuisce allo stato psicologico di presenza Steuer (1992) ha utilizzato tre diverse categorie: vividezza, interattività e caratteristiche dell’utente. In primo luogo, la vividezza è una misura della ricchezza e della complessità degli elementi visivi nell’ambiente virtuale prodotti dalla tecnologia. La chiarezza e i movimenti oculari fluidi forniti dalla tecnologia aiuterebbero l’utente a sperimentare la vividezza dell’ambiente virtuale. Di questa categoria fanno parte anche i segnali percettivi e concettuali. I primi sono stimoli sensoriali esterni, che evocano reazioni fisiologiche, come la percezione di un grosso ragno, può causare una reazione di panico; i secondi sono stimoli basati su informazioni che altrimenti evocherebbero reazioni fisiologiche, come la lettura della descrizione di un ragno (Bown et al., 2017). In secondo luogo, anche l’interattività, una misura di quanto l’utente può provocare un effetto nell’ambiente virtuale, contribuisce al senso di presenza. Uno studio di Huang e Yu-Ting (2013) ha rilevato che una maggiore interattività con un ambiente virtuale permette di aumentare la *sensazione di flusso* per l’individuo. Anch’esso collegato alla sensazione di presenza, rappresenta l’esperienza di concentrazione prolungata su un compito senza distrazioni. Un flusso significativo sembra fornire un significativo senso di presenza per il compito da svolgere. Un’altra forma di interazione, il *movimento libero* in un ambiente virtuale, ha mostrato avere un effetto positivo e significativo sulla presenza percepita (Clemente et al., 2014). Allo stesso tempo, la *propriocezione*, nonché la consapevolezza interna della propria posizione nello spazio, fornisce un contributo importante alla presenza ed è uno degli obiettivi principali nello sviluppo della VR. In ultimo luogo, un buon modo per migliorare il senso di presenza nella VR è comprendere il ruolo che giocano le caratteristiche di ciascun utente. Gli individui tendono ad essere unici sotto molti aspetti, come i tratti di personalità, la competenza tecnologica e gli stili cognitivi. Queste differenze alterano il modo in cui percepiscono una realtà alternativa, specialmente in un ambiente mediato dal computer come la realtà virtuale. Il senso di presenza all’interno del mondo virtuale si verifica a causa del modo in cui le nostre menti combinano segnali e caratteristiche dell’ambiente virtuale per creare rappresentazioni mentali, in modo simile a come creiamo rappresentazioni mentali nella nostra normale realtà fisica (Bown et al., 2017).

Affinché il concetto di presenza sia utile e applicabile in contesti pratici di realtà virtuale è importante comprendere i risultati e le conseguenze del rapporto tra la presenza e altri costrutti. Quasi tutte le definizioni di presenza fanno riferimento alla sensazione soggettiva di “esserci” vissuta e riportata durante l’immersione in un ambiente virtuale. Tale sensazione soggettiva può applicarsi all’ambiente che l’individuo sta vivendo in quel dato momento o ai ricordi di esperienze passate. Come notato da Slater et al (1999), un risultato chiave della presenza è quello per cui una persona ricorda l’ambiente virtuale come un luogo piuttosto che come un insieme di immagini. Più controversi sono i risultati nel rapporto tra presenza e performance ad un compito. Welch (1999) infatti afferma che vi è una convinzione pervasiva secondo la quale una maggiore presenza sia causalmente correlata ad una migliore performance. Al contrario, Ellis (1996) sostiene che per alcune attività una presenza minore potrebbe portare a prestazioni migliori. Pertanto, risulta complesso stabilirne una effettiva correlazione. Infine, una delle conseguenze più importanti della presenza è che l’esperienza virtuale può evocare le stesse reazioni ed emozioni di un’esperienza reale. North et al. (1998) hanno rilevato che le persone possono mostrare paura di parlare in pubblico anche quando si trovano di fronte ad un pubblico virtuale. In uno studio condotto da Slater et al. (1999) è stato osservato che la presenza tendeva ad amplificare la risposta del soggetto al pubblico. In altre parole, di fronte alle due condizioni sperimentali, la prima in cui il pubblico si mostrava positivo e compiacente e l’altra dove si mostrava negativo e critico, le persone che sperimentavano un livello di presenza più elevato erano inclini a riportare reazioni più negative ad un pubblico negativo e reazioni più positive al pubblico positivo. In conclusione, lo stato attuale delle conoscenze sulla presenza permette di acquisire una comprensione del meccanismo psicologico alla base dell’esperienza di realtà virtuale, utile anche ai fini della sua applicabilità nel campo della salute mentale.

7. La realtà virtuale nella salute mentale

Si sta avvicinando una rivoluzione tecnologica nell’ambito della valutazione e del trattamento nella salute mentale. Un primo potente strumento che consente alle persone di apprendere nuove conoscenze a beneficio del loro benessere psicologico è riconducibile alla realtà virtuale. Come precedentemente osservato, la VR immersiva permette di creare mondi interattivi generati da computer, che sostituiscono le percezioni sensoriali del mondo reale con quelle generate digitalmente, producendo la sensazione di trovarsi realmente in nuovi ambienti a grandezza naturale (Freeman et al., 2017). Pertanto, esistono numerosi e potenziali usi della

realtà virtuale in questo campo. Freeman (2008) ha stabilito sette diversi obiettivi: la valutazione dei sintomi, l'identificazione dei marcatori o dei correlati dei sintomi, la determinazione di fattori predittivi dei disturbi o di fattori di rischio, l'indagine sulla previsione differenziale dei sintomi, l'individuazione di fattori predisponenti e/o di mantenimento nell'ambiente e lo sviluppo del trattamento. La realizzazione di tali obiettivi è supportata dalle potenzialità della VR che consente un controllo elevato su stimoli implementati all'interno di strategie terapeutiche differenti; può produrre situazioni che possono rivelarsi terapeuticamente utili, quasi impossibili da ricreare nella vita reale; consente input ripetuti, immediatamente disponibili e riduce l'incoerenza nell'erogazione del trattamento (Freeman et al., 2017).

7.1. L'uso della realtà virtuale nella *valutazione clinica*

Gli sviluppi della realtà virtuale sembrano avere potenziale per trasformare radicalmente il panorama della valutazione nella salute mentale (Bell et al., 2020). Approcci comuni comprendono una combinazione di anamnesi, valutazione testistica carta-matita in cui sono inclusi test self-report e test neuropsicologici, che solitamente privilegiano il confronto tra prestazioni attese e prestazioni effettive, ed osservazioni comportamentali. I test psicologici *carta e matita* possono risultare utili per raccogliere dati su specifiche aree di funzionamento, ma risentono della mancanza di accordo tra i clinici (Mitsis et al., 2000; de Nijs et al., 2004), di un potenziale *bias* da parte dei pazienti e forniscono una valutazione post hoc del comportamento. Da tale combinazione, lo psicologo dovrebbe formulare ipotesi circa il funzionamento globale ed olistico del paziente. Sebbene i metodi tradizionali forniscano informazioni preziose, è possibile osservare che vi sono una serie di limitazioni nell'uso di questo approccio.

	<i>Vantaggi</i>	<i>Svantaggi</i>
SELF-REPORTS	<p>Consente l'identificazione delle aree di funzionamento compromesse e preservate.</p> <p>Fornisce informazioni sulle percezioni del paziente riguardo alle proprie prestazioni</p> <p>I report di terze parti forniscono dati sul funzionamento del paziente in vari ambienti.</p>	<p>L'ambiente controllato limita la generalizzabilità dei risultati.</p> <p>I report di terze parti possono avere una scarsa inter-rater reliability.</p> <p>I report di terze parti spesso non riescono a sovrapporsi fortemente ai test cognitivi.</p> <p>Potenziale influenza del formato self-report sulle risposte.</p> <p>Impossibile misurare l'elaborazione automatica.</p> <p>Valutazione post hoc del comportamento passato.</p> <p>L'ambiente controllato limita la validità delle osservazioni.</p>
OSSERVAZIONE COMPORTAMENTALE	<p>Fornisce approfondimenti su come il paziente può agire/reagire di fronte a compiti di varia natura.</p>	<p>Molti test cognitivi sono stati sviluppati per l'uso con popolazioni normali, non per una valutazione funzionale.</p>
CONFRONTO NORMATIVO	<p>Consente la misurazione delle prestazioni attese.</p> <p>Quantifica le discrepanze nelle prestazioni previste.</p>	<p>I test potrebbero non essere rappresentativi di situazioni del mondo reale.</p> <p>I test mancano di generalizzabilità.</p> <p>La sensibilità e la potenza del test non possono essere modificate.</p>

Tabella 4. Confronto dei vantaggi e degli svantaggi della valutazione tradizionale

Il limite più notevole è la mancanza di validità ecologica (Parsons e Philips, 2016). Determinare la sintomatologia e le capacità funzionali di un paziente richiede sia un controllo preciso sull'ambiente, che la capacità di regolare la potenza e/o la frequenza degli stimoli (White et al., 2014). Tale controllo è difficile da garantire nel tradizionale ambiente di valutazione (ad esempio, un laboratorio o una clinica). Ulteriori limiti atti a giudicare l'adeguatezza della misurazione sono l'affidabilità, la capacità di uno strumento di ottenere costantemente gli stessi risultati e la validità, che riguarda il modo in cui uno strumento misura effettivamente ciò che pretende di misurare. Sebbene i clinici facciano uso di informazioni derivate dai report di terze persone coinvolte nel processo valutativo, al fine di aumentare l'affidabilità delle informazioni riportate dal singolo, gli studi indicano che l'accordo tra i diversi report è modesto (Parsons e Philips, 2016). Per molti, un modo per superare questi limiti equivale ad apportare un approccio comparativo normativo nella valutazione psicologica. Nell'esecuzione di un test finalizzato alla valutazione di un costrutto cognitivo, ad esempio, è possibile confrontare i singoli risultati al test con la popolazione di riferimento per determinare se il comportamento del paziente si

sovrappone ai risultati attesi. Una sfortunata limitazione di tale approccio è che i test utilizzati sono tipicamente basati su valutazione guidate da costrutti, che non forniscono una conoscenza diretta delle carenze nelle capacità funzionali del paziente all'interno del contesto quotidiano, il che limita l'accuratezza e l'utilità della valutazione psicologica (Chaytor et al., 2003; Manchester et al., 2004). Pertanto, lo psicologo non sembra ricevere un quadro chiaro dei sintomi e del funzionamento del paziente.

I limiti insiti in questo processo hanno portato a crescenti richieste circa metodi di valutazione che permettano di fornire valutazioni sicure, ripetibili e accurate e dati ecologicamente validi. La valutazione mediante realtà virtuale è stata sviluppata per fornire una migliore comprensione del funzionamento del paziente e superare gli ostacoli sopracitati (Parsons e Philips, 2016). Immergendo la persona in situazioni del mondo reale, attraverso la realtà virtuale è possibile condurre valutazioni che emulano più da vicino ciò che accade nella vita reale. Questo aspetto permette di superare la barriera della validità ecologica (Parsons, 2015). Difatti, la ricerca ha dimostrato che gli individui rispondono agli ambienti virtuali come se li stessero sperimentando nella vita reale (Slater et al., 1999; Gorini et al., 2010). È noto che gli ambienti virtuali producono cambiamenti fisiologici coerenti con le risposte emotive a scenari del mondo reale, permettendo di valutare la reazione dell'individuo ad una data situazione (Meehan et al., 2002; Costanzo et al., 2014; Diemer et al., 2015), suscitando sintomi come ansia (Slater et al., 1999; Riva et al., 2007), paura (Diemer et al., 2016) e paranoia (Riches et al., 2019). Gli indici fisiologici, come frequenza cardiaca e conduttanza cutanea, possono essere misurati mediante strumenti di rilevazione elettrofisiologica utilizzati contemporaneamente nell'esperienza virtuale. Dunque, la VR offre la capacità di controllare e manipolare le caratteristiche dell'ambiente, che possono essere utilizzate per testare e valutare variabili rilevanti o esaminare risposte ai segnali all'interno dell'ambiente (Kuntze et al., 2001; Lee et al., 2003; Gorini et al., 2010). La natura controllata dell'esperienza consente anche una maggiore riproducibilità inter-rater e la standardizzazione di variabili altrimenti dinamiche, garantendo un'esperienza di valutazione coerente, sia nel tempo che tra gli individui (Bell et al., 2020). Un'importante utilità, ai fini della valutazione, è anche la personalizzazione dell'ambiente virtuale. In un contesto clinico l'analisi funzionale implica l'esame di come i sintomi cambiano in relazione a diversi fattori scatenanti, consentendo una visione precisa delle determinanti degli eventi clinici rilevanti. È possibile ricostruire tali fattori all'interno dell'ambiente virtuale, che viene reso personale, consentendo nuovamente di osservare i comportamenti e manipolare diverse contingenze (Wieser et al., 2010). Parallelamente, la realtà virtuale appare possedere il potenziale per migliorare il coinvolgimento e la motivazione che un individuo impiega nello

svolgimento di un test. Le procedure dei test tradizionali, intraprese nella salute mentale, possono infatti essere lunghe, ripetitive e/o laboriose, il che può avere un impatto sulle prestazioni individuali, in particolare per le misure cognitive di attenzione o memoria. Perciò, l'uso di ambienti realistici e piacevoli resi possibili dalla tecnologia permette di aumentare il senso di coinvolgimento, strettamente associato al senso di presenza, migliorando potenzialmente l'affidabilità e la validità delle valutazioni (Pollak et al., 2009; Hodge et al., 2018).

Un ulteriore utilizzo della realtà virtuale nella valutazione clinica prevede l'acquisizione automatica dei dati del paziente (Torous et al., 2016). Ad esempio, l'eye-tracking, integrato con la VR, potrebbe acquisire una fonte di dati comunemente utilizzata per identificare marker di disturbi psichiatrici e del funzionamento cognitivo (Trillenberget al., 2004). Analogamente, catturare la relazione temporale tra le variabili in tempo reale – ovvero, pensieri, emozioni, comportamenti che si sviluppano in relazione ai cambiamenti dell'ambiente – rende possibile testare le interazioni causali ipotizzate. Grazie alla validità ecologica garantita, alle capacità immersive e alla facilità di raccolta di dati standardizzati, la ricerca ha tentato di esplorare l'effettivo uso della realtà virtuale per la valutazione di risultati clinicamente rilevanti. Attualmente, questi ultimi sono riconducibili a tre aree principali: la sintomatologia, il funzionamento cognitivo e il funzionamento sociale (Bell et al., 2020). Gli ambienti VR sono stati utilizzati per valutare sintomi appartenenti a differenti categorie diagnostiche, di nostro interesse sono i disturbi affettivi e i disturbi neurologici; il funzionamento cognitivo è stato tra i primi aspetti ad essere valutato tramite i programmi di realtà virtuale (Sorkin et al., 2006; Spieker et al., 2012), incentrati prevalentemente su memoria, attenzione e funzioni esecutive. Infine, il funzionamento sociale può essere valutato utilizzando l'acquisizione automatica di dati come l'orientamento degli occhi e la registrazione delle risposte a situazioni sociali simulate.

In conclusione, le innovazioni tecnologiche, come la realtà virtuale, consentirebbero agli psicologi di espandere i propri metodi per formulare valutazioni in grado di raccogliere informazioni che forniscano un quadro accurato del paziente. Tuttavia, le misure tradizionali non saranno abbandonate. Preferibilmente, la VR dovrà essere implementata in batterie di valutazione flessibili, adattate a ciascun individuo nel contesto della domanda iniziale (Parsons e Philips, 2016).

7.1.1. Focus sulla valutazione VR del funzionamento cognitivo

Un'area specifica in cui esistono potenziali effetti positivi nell'applicazione della realtà virtuale concerne la valutazione cognitiva in persone con disturbi affettivi e neurologici. Come precedentemente osservato, il deterioramento cognitivo rappresenta una caratteristica transdiagnostica in diversi disturbi neuropsichiatrici, tra cui i disturbi dell'umore (Millan et al., 2012). Menomazioni del funzionamento cognitivo sono anche un sintomo fondamentale nelle malattie neurologiche come l'ictus (Cumming et al., 2013), la demenza, il disturbo di Parkinson (PD), il Mild Cognitive Impairment (MCI), lo stroke e le lesioni cerebrali traumatiche (Ponford et al., 2014). In mancanza di un marker fisiologico onnicomprensivo in grado di spiegare le menomazioni cognitive presenti nei vari disturbi, si assume una chiara rilevanza clinica della valutazione diagnostica dei sintomi cognitivi per migliorare il funzionamento e la qualità della vita dei pazienti. La neuropsicologia ha proceduto riducendo comportamenti complessi in domini cognitivi specifici, tra cui attenzione, memoria e attività cognitive di "livello superiore" che comprendono le funzioni esecutive. Tuttavia, i test attualmente in uso rendono complessa la valutazione del singolo dominio cognitivo. In altre parole, il sistema di quantificazione utilizzato (ad esempio, il numero di simboli contrassegnati correttamente), non consente la separazione delle diverse funzioni cognitive utilizzate per eseguire il compito, il che avrà un impatto negativo sulla validità stessa del test. Oltre alle potenzialità sopra citate, estendibili ad ogni forma di valutazione clinica, con la tecnologia VR risulta possibile quantificare molti più aspetti delle risposte dei pazienti soggetti a valutazione cognitiva: potrebbero essere registrate informazioni circa la latenza, la strategia di soluzione utilizzata e le preferenze del campo visivo. Dunque, con appropriate tecniche analitiche, i costrutti cognitivi più generali potrebbero essere delineati in confini più specifici e presumibilmente più validi (Rizzo e Buckwalter, 1997). Allo scopo di valutare specifici domini cognitivi, sono stati realizzati ipotetici scenari virtuali. In relazione alle abilità attenzionali, necessarie per il futuro lavoro riabilitativo per processi cognitivi superiori come memoria, elaborazione percettiva, funzioni esecutive e risoluzione dei problemi, gli ambienti funzionali VR potrebbero includere fabbriche, uffici, ambienti domestici adattati in base ai bisogni del singolo. All'interno di un ambiente VR, il paziente può essere sistematicamente testato tramite compiti attentivi che incorporano impostazioni e requisiti di risposta riconducibili al mondo reale. Come per l'attenzione, è possibile progettare approcci VR che possono mirare alla valutazione delle capacità di memoria in ambienti funzionali simulati. Ad esempio, ad una persona potrebbe essere chiesto di ricordare le posizioni di strumenti, le risposte che devono verificarsi in determinati momenti e/o le

sequenze di comportamenti per svolgere vari compiti. Infine, la valutazione delle funzioni cognitive superiori, in particolare le funzioni esecutive, che comprendono processi cognitivi inferiori, potrebbe sfruttare l'adattamento di test neuropsicologici all'interno dell'ambiente VR. Pugnetti et al. (1995) hanno adattato il *Winsconsin Card Sorting Test* (Kolb e Wishaw, 1990), che valuta processi di controllo esecutivo e la capacità di utilizzare informazioni per sviluppare strategie alternative di risoluzione dei problemi, alla realtà virtuale.

La realtà virtuale ha dimostrato essere uno strumento efficace nello screening dei primi segni di Alzheimer (AD) e MCI, nonché uno strumento prezioso per discriminare tra le diverse fasi delle menomazioni cognitive. Il deterioramento del ragionamento visuo-spaziale e delle capacità di navigazione rappresenta un marker di entrambe le condizioni patologiche (Hort et al., 2007). Werner et al. (2009) hanno impiegato un ambiente virtuale che prefigurava un supermercato per valutare la capacità di memoria di navigazione. Le traiettorie dei percorsi, delle pause e degli errori commessi, come selezionare un prodotto sbagliato o uscire senza pagare, sono stati confrontati tra individui sani e pazienti con potenziale MCI. Sebbene la maggior parte dei partecipanti abbia completato le attività, le differenze si sono verificate nella durata, nella distanza e negli errori. Tali variabili sono risultate peggiori nel gruppo di pazienti con MCI, dimostrando la sensibilità dello strumento VR. Studi più recenti hanno creato ambienti virtuali che consentono di valutare i deficit nelle strategie di navigazione allocentrica ed egocentrica e memoria di lavoro spaziale in tipi specifici di MCI amnesico e AD lieve. Weniger et al. (2011) hanno individuato deficit nella navigazione egocentrica nell'AD e nel MCI chiedendo ai pazienti di memorizzare i dettagli di un parco virtuale; i deficit nella navigazione allocentrica invece sono stati definiti chiedendo ai pazienti di imparare un labirinto in VR. Parallelamente, Lee et al. (2016), tramite una versione virtuale non immersiva di un labirinto classico, hanno scoperto che nei pazienti con AD, sia il riferimento spaziale che la memoria di lavoro risultavano compromesse, mentre nei pazienti con MCI appariva compromesso solo il riferimento spaziale.

Altri studi hanno utilizzato una versione virtuale del *Multiple Errands Test* (VMET), che valuta potenziali menomazioni nelle funzioni esecutive attraverso l'esecuzione di una serie di attività all'interno di un ambiente virtuale. In uno studio condotto da Jansari et al. (2014) è stato realizzato un compito di vita reale che ha permesso di distinguere individui con lesione cerebrale acquisita e deficit nelle funzioni esecutive da controlli sani. L'obiettivo secondario prevedeva di valutare se tali differenze risultavano mantenute in una versione virtuale del compito. Una replica VR dello studio ha mostrato che la differenza tra il gruppo sperimentale e quello di controllo è stata mantenuta, dimostrando l'efficacia della VR nella valutazione delle

FE. Successivamente, in uno studio condotto da Cipresso et al., (2014) è stata testata la potenziale sensibilità del VMET nella valutazione dei deficit delle FE nel Disturbo di Parkinson (DP), che può correlare con disturbi cognitivi sottosoglia o non facilmente diagnosticabili. I risultati hanno indicato una maggiore sensibilità del VMET rispetto ai test neuropsicologici tradizionali (p.e. MMSE) nell'esame della compromissione delle FE in pazienti con PD, come la pianificazione, l'allocazione e il monitoraggio di strategie. Poiché i deficit cognitivi ed esecutivi risultano predittivi dello sviluppo della demenza e di altri disturbi neurologici (Junkkila et al., 2012), questi risultati sembrano mostrare la possibilità che la VR possa essere implementata nella valutazione di tali menomazioni, fornendo una validità ecologica maggiore rispetto ai test tradizionali.

7.1.2. VR nella valutazione dei Disturbi Affettivi

Si fornisce una panoramica dello stato dell'arte dell'uso della realtà virtuale come strumento di valutazione nei Disturbi affettivi, inclusi disturbi d'ansia, disturbi depressivi e disturbi del comportamento alimentare. La maggior parte delle ricerche disponibili sulla valutazione dei disturbi d'ansia con la VR è stata condotta sul disturbo d'ansia sociale (DAS), sulle fobie specifiche (FS), e sul disturbo d'ansia generalizzato (DAG) (Meyerbröker e Morina, 2021). Mentre negli anni precedenti l'interazione spontanea tra un paziente e un avatar virtuale non era possibile a causa di sequenze pre-programmate degli avatar, più recentemente l'interazione spontanea in VR è resa possibile grazie allo sviluppo di avatar interattivi. Ciò ha permesso di valutare il DAS e la paura di parlare in pubblico. Powers et al. (2013) hanno condotto uno studio in cui indagavano l'uso delle interazioni verbali tra individui con alti livelli di ansia sociale e avatar virtuali gestiti dal terapeuta. È emerso che le conversazioni in tempo reale, gestite dal terapeuta in VR, suscitavano paura. Tale risultato è stato replicato in uno studio di Morina et al. (2015). Altri studi si sono concentrati sulla valutazione del comportamento di evitamento in ambiente virtuale. Lange e Pauli (2019) hanno esaminato il comportamento di evitamento in 50 individui con ansia sociale severa e 50 individui con ansia sociale lieve. È stato osservato che il comportamento di evitamento risultava modulato dalle espressioni facciali emotive – prevalentemente, neutre o di rabbia – che gli individui virtuali mostravano nello scenario e che l'ansia sociale generalmente amplifica l'evitamento. Al contrario, uno studio precedente ha esaminato se un test di evitamento comportamentale (BAT) in vivo e in VR potesse prevedere l'ansia sociale nella vita quotidiana (Kampmann et al., 2018), confrontandoli con questionari di autovalutazione. È stato riscontrato che né i BAT in vivo, né quelli in VR predicevano l'ansia

sociale rispetto ai questionari self-report. Altri studi hanno indagato le potenziali differenze fisiologiche tra BAT in realtà virtuale e BAT in vivo (Owens e Beidel, 2015; Kothgassner et al., 2016; Dechant et al., 2017; Scheveneels et al., 2019). I risultati indicano che chiedere ad individui con SAD di elaborare una presentazione di fronte ad un pubblico virtuale, rispetto ad un pubblico reale, porti a simili aumenti significativi di esiti fisiologici, come il cortisolo salivare, l'attività cardiovascolare o elettrodermica (Owens e Beidel, 2015; Kothgassner et al., 2016). Misure fisiologiche e segnali comportamentali di ansia e paura sono state valutate mediante VR ed esaminati come potenziali discriminatori tra controlli sani e pazienti con fobia specifica. Due studi RCT (Notzon et al., 2015; Deppermann et al., 2016) hanno esposto i propri partecipanti aracnofobici e non ad uno scenario virtuale che mostrava un ragno. Negli adulti con aracnofobia sono stati riscontrati un'ansia soggettiva elevata, maggiore disgusto e una frequenza cardiaca e conduttanza cutanea maggiore rispetto ai controlli sani. Allo stesso tempo, altri studi che hanno utilizzato l'esposizione nella VR come strumento di valutazione con individui fobici e controlli, hanno osservato livelli più elevati di ansia (Wilhelm et al., 2005; Taffou et al., 2013; Peperkorn et al., 2014; Gromer et al., 2018), risposte fisiologiche di paura maggiori (Wilhelm et al., 2005) o comportamento di evitamento dallo stimolo fobico (Mosig et al., 2014) e una migliore discriminazione del campione. In relazione al DAG invece, è stato trovato solo uno studio che si occupa della valutazione VR. Guitard et al. (2019) hanno esposto i partecipanti ad uno scenario VR neutro non catastrofico, ad uno scenario VR catastrofico standardizzato (ad esempio, stare seduti su un'ambulanza) e ad uno scenario catastrofico personalizzato in base all'immaginazione dei singoli. I risultati hanno mostrato che i partecipanti mostravano più ansia nei confronti dei due scenari catastrofici, rispetto allo scenario VR neutro, mentre non sono state trovate differenze tra lo scenario VR catastrofico standardizzato e personalizzato.

I disturbi del comportamento alimentare (DCA) più comuni sono l'anoressia nervosa (AN), la bulimia nervosa (BN) e il binge eating (BED). La maggior parte degli studi ha implementato la realtà virtuale per valutare le reazioni derivanti dall'esposizione al cibo. In due RCT l'esposizione VR a cibi ad alto contenuto calorico, rispetto a cibi a basso contenuto calorico ha suscitato livelli di ansia, depressione, distorsione dell'immagine corporea, insoddisfazione corporea e disagio soggettivo in adolescenti e adulti con AN, BN e BED (Ferrer-Garcia et al., 2009; Ferrer-Garcia et al., 2011), ma non nei controlli (Ferrer-Garcia et al., 2009). Altri studi si sono occupati della valutazione della percezione corporea, specificamente nell'AN (Molbert et al., 2018; Provenzano et al., 2019; Fisher et al., 2020). In particolare, nello studio caso-controllo di Molbert et al. (2018) donne con AN e controlli si sono confrontati ripetutamente

con avatar biometrici rispetto a dimensioni corporee variabili. Mentre le donne con AN hanno sovrastimato il proprio peso, le donne appartenenti al gruppo di controllo hanno stimato adeguatamente il proprio peso, ma anche un desiderio più forte di perdere peso.

Infine, per quanto riguarda la valutazione VR della depressione, sono stati trovati soltanto due studi: entrambi hanno esaminato caratteristiche dei processi cognitivi. Mentre Cornwell et al. (2010) hanno scoperto che i pazienti depressi presentano maggiori difficoltà nella navigazione spaziale, all'interno di un labirinto acquatico virtuale, Camacho-Conde et al. (2021) hanno riportato prestazioni attenzionali peggiori in compiti incorporati in un ambiente VR nei pazienti depressi rispetto ai controlli. In conclusione, gli studi sopra descritti forniscono prove a sostegno dell'impatto positivo della valutazione VR nei disturbi affettivi. Tuttavia, è necessario un approfondimento circa l'uso della VR nella valutazione della depressione in quanto il numero di pubblicazioni in quest'area è ancora piccolo.

7.2. L'uso della realtà virtuale nel *trattamento*

La realtà virtuale manifesta un potenziale straordinario nell'aiutare le persone a superare problemi di salute mentale che coinvolgono, in particolare, difficoltà di interazione. Gli interventi di maggiore successo sono quelli che consentono all'individuo di apportare cambiamenti nei processi di pensiero, nel modo di comportarsi e nel funzionamento della vita quotidiana, mediante forme di apprendimento esperienziale ed esposizione (Freeman et al., 2017). In generale, le tecniche terapeutiche che fanno uso della VR si basano su principi simili a quelli utilizzati negli approcci cognitivo-comportamentali tradizionali (CBT); tuttavia, tali tecniche aumentano anche la possibilità di trasferire e generalizzare l'apprendimento acquisito durante sessioni virtuali nella vita del paziente (Dellazizzo et al., 2020). Difatti, l'esperienza virtuale viene implementata per rafforzare l'efficacia di tecniche psicoterapeutiche consolidate. L'applicazione clinica più comune della VR è la terapia di esposizione, che viene definita *terapia di esposizione virtuale* (VRET) (Riva, 2022), buona alternativa all'esposizione in vivo nella normale terapia cognitivo-comportamentale. La VRET, gold standard per il trattamento dei disturbi d'ansia, è un intervento terapeutico che espone virtualmente i pazienti a situazioni che provocano ansia e paura, impedendo la possibilità di mettere in atto comportamenti di evitamento. A sua volta, il mantenimento dell'individuo all'interno dell'ambiente minaccioso determina una riduzione dell'emozione grazie al meccanismo di abituação e/o di estinzione (Wiebe et al., 2022). Si è ipotizzato che gli effetti della VRET siano guidati dagli stessi meccanismi cognitivi ed emotivi sottostanti l'esposizione in vivo. Attualmente, il modello

teorico più influente per spiegare gli effetti della terapia di esposizione per i disturbi d'ansia è il *modello di apprendimento inibitorio*, secondo cui, attraverso l'esposizione, i pazienti apprendono che esiti negativi temuti non possono verificarsi realmente o non avranno le stesse conseguenze della vita reale (Craske et al., 2014), mostrando così una riduzione dei sintomi. Oltre al modello di apprendimento inibitorio, coinvolto nella VRET è il processo emotivo dell'*autoefficacia*, che si riferisce al concetto di fiducia nella propria capacità di eseguire con successo un comportamento rilevante (Bandura, 1977). Diversi studi hanno dimostrato l'importanza del ruolo dell'autoefficacia nel rompere modelli comportamentali di evitamento, aumentando il senso di padronanza e la convinzione circa le proprie capacità. Di riflesso gioca un ruolo anche sulla motivazione dei pazienti (Meyerbröcker e Morina, 2021). Inoltre, Riva et al. (1998) hanno implementato la realtà virtuale nella terapia cognitiva, definendo la *terapia cognitiva esperienziale* (ECT), approccio integrato impiegato nel trattamento dei disturbi alimentari. In particolare, sono trattati i disturbi dell'immagine corporea e la motivazione al cambiamento (Vincelli, 1999). Infine, un'ulteriore applicazione della realtà virtuale riguarda la *tecnica dell'attivazione comportamentale* (TAC), tipicamente utilizzata nel trattamento dei disturbi depressivi. La TAC utilizza l'analisi funzionale e la modificazione del comportamento per incrementare rinforzi ambientali positivi e comportamenti funzionali, fonte di piacere e gratificazione, contrastando la tendenza intrinseca nella depressione di evitare gran parte delle situazioni di vita (Colombo et al., 2022).

7.2.1. Focus sul trattamento VR del funzionamento cognitivo

Gli approcci di riabilitazione cognitiva possono di per sé differire in base ad una varietà di criteri concettuali (Kirsch et al., 1992). Un criterio riguarda il presunto “meccanismo” attraverso il quale avviene il cambiamento terapeutico. Quest'ultimo può verificarsi attraverso l'acquisizione di capacità cognitive, mediante stimolazione cognitiva sistematica e ripetitiva o l'insegnamento di strategie compensative alternative che mirano all'esecuzione del compito effettivo. Un'altra dimensione concettuale fa capo al “contenuto” dei compiti terapeutici, che può riguardare singoli processi cognitivi (*approcci riparativi*) o abilità funzionali (*approcci funzionali*). In riferimento alla dimensione di contenuto, la VR viene implementata sia negli *approcci riparativi*, che si concentrano sulla riqualificazione sistematica di singole componenti cognitive come attenzione, memoria, abilità visuospatiali e funzioni esecutive, sia negli *approcci funzionali* che enfatizzano l'apprendimento graduale di comportamenti, abilità e attività strumentali osservabili nella vita quotidiana (Rizzo e Buckwalter, 1997). Solitamente la

riabilitazione cognitiva si compone di approcci multimodali che offrono una combinazione di entrambe le dimensioni. In ordine agli approcci funzionali, sono stati progettati programmi che comprendono esercitazioni per allenare vari aspetti cognitivi (Lee et al., 2014), videogiochi soprannominati “*exergame*” e scenari di realtà virtuale che rientrano nell’ambito della formazione cognitiva computerizzata, i quali sfruttano sia strumenti immersivi che semi-immersivi (Jin et al., 2020) e appaiono apportare grandi benefici. In relazione agli approcci riparativi, un aspetto particolarmente promettente della VR, che dovrebbe essere ulteriormente indagato, riguarda l’efficacia dell’apprendimento basato su strategie come parte della formazione con VR. Uno studio condotto da Vass et al. (2020) ha descritto una fase di apprendimento di tecniche metacognitive e cognitive come parte integrante delle sessioni VR. I risultati hanno rilevato miglioramenti in diversi domini, suggerendo che l’apprendimento di strategie compensative può migliorare molti aspetti del funzionamento cognitivo e aiutare nel trasferimento delle sfide cognitive nella vita quotidiana (Jahn et al., 2021). Tuttavia, sono necessari approfondimenti.

Gli effetti della VR nella neuroriabilitazione sono eterogenei sia tra domini cognitivi che tra diverse popolazioni di disturbi neurologici. I principali risultati ottenuti dall’applicazione della neuroriabilitazione basata sulla VR riguardano la memoria, l’attenzione, le funzioni esecutive e le abilità visuospatiali. In una metanalisi condotta da Riva et al (2020) sono stati inseriti 12 studi che hanno utilizzato la realtà virtuale immersiva e semi-immersiva come strumento di riabilitazione per il dominio della memoria, 12 studi per la riabilitazione dell’attenzione, 14 per le funzioni esecutive e 10 per le abilità visuospatiali, in pazienti post-ictus, con MCI e demenza, Parkinson e lesioni cerebrali traumatiche. Tutti gli studi hanno assegnato in modo casuale i pazienti ad un gruppo sperimentale (GS), sottoposto all’intervento tramite VR e un gruppo di controllo (GC), il cui intervento include la tradizionale riabilitazione carta-matita o nessun trattamento. Esaminando gli interventi basati sulla VR, per la riabilitazione della memoria i risultati sono promettenti nei pazienti post-ictus, in particolare per la memoria verbale. Inoltre, anche pazienti con PD hanno mostrato miglioramenti significativi. Tuttavia, solo uno studio ha esaminato l’efficacia della VR per questa popolazione, pertanto i risultati non possono essere generalizzati. I risultati su pazienti con MCI e trauma cranico risultano, invece, essere contrastanti. Similmente, anche i risultati nel dominio dell’attenzione si rivelano contrastanti: i pazienti post-ictus mostrano un miglioramento nelle sotto-scale dell’attenzione in test cognitivi globali, ma non nell’attenzione selettiva valutata tramite TMT-A. Al contrario, i pazienti con trauma cranico hanno ottenuto risultati positivi al TMT-A, mentre pazienti con MCI non hanno mostrato miglioramenti nei test dell’attenzione. Diversamente, le funzioni esecutive appaiono

trarre beneficio dall'intervento basato sulla VR per pazienti con lesioni traumatiche, MCI e PD, in particolare per l'inibizione, la flessibilità cognitiva e la memoria di lavoro. Per ultimo, le abilità visuospatiali sembrano migliorate dopo l'uso della VR in pazienti post-ictus, con PD e lesioni traumatiche, ma il numero ridotto di studi impedisce di trarre conclusioni sicure. In sintesi, la metanalisi suggerisce che la neuroriabilitazione basata sulla realtà virtuale è più efficace per le funzioni esecutive e le abilità visuospatiali, in particolare per condizioni acute e neurodegenerative. Al contrario, i risultati della memoria e dell'attenzione si rivelano contrastanti.

7.2.2. **Trattamento VR nei Disturbi Affettivi**

Diversi studi clinici hanno valutato l'efficacia dell'uso della realtà virtuale nel trattamento dei disturbi affettivi. Come precedentemente specificato, il gold standard per i disturbi d'ansia è la VRET. In relazione alle fobie specifiche, un primo RCT mostra 33 pazienti con acrofobia (paura delle altezze) randomizzati nella VRET e nell'esposizione in vivo delle altezze (Emmelkamp et al., 2002). Gli ambienti virtuali rappresentavano la copia esatta dell'ambiente in vivo. La VRET è risultata efficace quanto l'esposizione in vivo che impiegava misure self-report dell'ansia e dell'evitamento e un test di evitamento comportamentale. In altri studi più recenti, la VRET per le fobie è stata confrontata con la terapia cognitiva (Krijn et al., 2007) e l'esposizione in vivo (Rothbaum et al., 2006). Analogamente ai risultati precedenti, è stato osservato che la VRET risulta efficace quanto l'esposizione in vivo e che i suoi effetti si generalizzavano al mondo reale (Morina et al., 2015). Parallelamente agli studi sulle fobie, Anderson et al. (2013) hanno condotto uno studio per indagare l'efficacia della VRET nel DAS. I pazienti sono stati assegnati in maniera casuale a 8 settimane di VRET o alla terapia di esposizione di gruppo o alla lista d'attesa. Entrambi i trattamenti si sono focalizzati su componenti cognitive ascrivibili all'attenzione su se stessi, alla percezione negativa di sé e degli altri, alla ruminazione, alla disregolazione emotiva e alla definizione di obiettivi irrealistici nelle situazioni sociali. L'efficacia del trattamento è stata valutata con un follow-up a 4-6 anni post-trattamento: la maggior parte dei pazienti ha riportato miglioramenti significativi dei sintomi (Richards et al., 2016; Anderson et al., 2017). Risultati contrastanti sono invece stati riscontrati in studi che hanno indagato il trattamento con VRET del DAG, non dimostrando il valore aggiunto della VR (per approfondimenti Meyerbröcker e Morina, 2021). In riferimento ai DCA, la realtà virtuale nel trattamento viene impiegata per il raggiungimento di due obiettivi principali: modificare le distorsioni dell'immagine corporea, rilevanti per l'AN e la BN e

l'alimentazione incontrollata, tipica della BN e del BED. Marco et al. (2013) hanno confrontato la CBT standard con la CBT-VR per insegnare ai pazienti la differenza tra la dimensione corporea effettiva e il peso corporeo percepito. L'efficacia della CBT-VR risulta superiore alla CBT standard post-trattamento e al follow-up di un anno in relazione agli atteggiamenti nei confronti del corpo. Similmente, Ferrer-García et al. (2017) hanno studiato se la terapia di esposizione a segnali associati all'alimentazione in VR fosse efficace in adulti con BN e BED che non avevano beneficiato in modo sufficiente della CBT standard. I risultati hanno riportato riduzioni statisticamente significative negli episodi di abbuffate, in episodi insoddisfazione corporea e desiderio di cibo. Questi risultati si sono mantenuti al follow-up di 6 mesi (Ferrer-García et al., 2019). L'applicazione della realtà virtuale nel trattamento della depressione ha ricevuto un'attenzione per lo più minore rispetto ai disturbi d'ansia e ai disturbi alimentari (Freeman et al., 2017). Si nota che la maggior parte degli interventi VR inclusi nelle meta-analisi non mirano alla riduzione dei sintomi depressivi come risultato principale, ma alla loro presenza in comorbidità. Nell'analisi di Kampmann et al. (2016) è stato osservato un effect-size complessivo piccolo per gli interventi basati sulla realtà virtuale post-trattamento, mentre Fodor et al. (2018) hanno riscontrato un effetto moderato significativo, evidenziando che gli interventi basati sulla VR possono ridurre i sintomi depressivi in comorbidità. Solo tre studi hanno dimostrato l'efficacia dell'applicazione della VR nel ridurre la gravità dei sintomi depressivi come outcome primario (Park-Lee et al., 2016; Valmaggia et al., 2016; Freeman et al., 2017). Tra questi sono stati utilizzati anche gli *exergame* basati sulla VR e l'attivazione comportamentale, finalizzati alla riduzione dei sintomi depressivi. In un RCT Paul et al. (2022) hanno confrontato la terapia di attivazione comportamentale tradizionale e la TAC basata sulla VR in una popolazione adulta con depressione maggiore. È stata osservata una diminuzione della gravità dei sintomi in entrambi i gruppi. In linea con ciò, Colombo et al. (2022) utilizzando uno scenario di TAC virtuale, hanno riscontrato un livello di attività più elevato e una diminuzione dei sintomi depressivi. Pertanto, i risultati sono incoraggianti, ma sono necessarie ulteriori evidenze per supportare l'utilità e l'efficacia della VR nel trattamento della depressione maggiore.

7.3. Implicazioni etiche e sociali nell'uso della VR

Il potenziale clinico della realtà virtuale è chiaramente supportato dai risultati clinici (Riva et al., 2022). La fattibilità della progettazione, dello sviluppo e dell'implementazione di questi strumenti è notevolmente migliorata negli ultimi cinque anni e si prevede che tale evoluzione

continuerà nel prossimo futuro. Parallelamente all'applicazione di questa tecnologia è necessario considerare alcune preoccupazioni etiche incombenti. Affinché la VR diventi uno strumento sicuro e utile, in primo luogo è importante riflettere sul potenziale di effetti collaterali negativi, che includono nausea, vomito, affaticamento degli occhi, disorientamento e vertigini o *cybersickness* (Kennedy et al., 1994). Tale preoccupazione è ancorata al fatto che il verificarsi di questi effetti collaterali potrebbe limitare l'applicabilità della VR per alcune popolazioni cliniche. In secondo luogo, la VR dovrebbe essere impiegata come strumento utilizzato da clinici esperti nella valutazione e nel trattamento di popolazioni cliniche per le quali esistono evidenze specifiche. Non vuole essere un modo conveniente per attrarre nuovi pazienti o per somministrare un tipo di terapia alternativo senza opportuna qualificazione. Tuttavia, spesso l'introduzione di nuovi strumenti come la VR porta ad evidenziare le capacità, tralasciandone i limiti. Nella prospettiva di ricerca, una conoscenza limitata circa l'impatto della tecnologia VR sulle prestazioni umane potrebbe portare ad interpretazioni e conclusioni imprecise ed aumenterebbe la probabilità di esporre i pazienti a rischi non necessari. In terzo luogo, l'uso della VR potrebbe impattare decisamente sulla relazione terapeutica e, in generale, sulle relazioni interpersonali. Gran parte della relazione terapeuta-paziente è costruita a partire dalla comunicazione non verbale, che deriva dall'espressione facciale, dalla postura del corpo, dai gesti e dalle intonazioni della voce: i visori montati sulla testa impedirebbero al paziente di vedere il terapeuta, compromettendone la comunicazione. Tuttavia, si presume che siano realizzate sessioni di raccolta di informazioni standard e formazione sulle abilità prima che il paziente sia pronto per l'esposizione alla VR. Inoltre, una delle principali preoccupazioni future è dovuta all'introduzione di avatar sempre più realistici all'interno degli ambienti virtuali, che potrebbero limitare il coinvolgimento dell'individuo nel mondo reale e nelle relazioni interpersonali, a favore delle esperienze virtuali (Schulteis e Rothbaum, 2002). In sintesi, implicazioni di questo tipo devono essere affrontate al fine di assicurare un decorso positivo per lo sviluppo di applicazioni VR nella diagnosi e nel trattamento di particolari disturbi mentali.

TERZO CAPITOLO

8. Lo studio

Il presente studio è parte del progetto europeo EXPERIENCE (The “*Extended-Personal Reality*”: *augmented recording and transmission of virtual senses through artificial-Intelligence*), finanziato nell’ambito del programma Horizon 2020. Il progetto ha previsto la costruzione di uno scenario di realtà virtuale immersiva, all’interno del quale l’individuo può modificare o manipolare alcuni aspetti. Gli obiettivi generali dell’Unità di Ricerca dell’Università di Padova sono riconducibili all’applicazione della piattaforma EXPERIENCE nella diagnosi e nel trattamento di alcuni disturbi affettivi (disturbi dell’umore, ansia, disordini del comportamento alimentare). Nello specifico è stato costruito un protocollo per uno studio pilota che intende valutare la possibilità di implementare la realtà virtuale come strumento nel processo diagnostico della sintomatologia depressiva. Pertanto, lo scenario VR immersivo è progettato per suscitare comportamenti (o la loro mancanza) e valutare prestazioni cognitive come deficit delle funzioni esecutive (ad esempio, uso dell’N-back Task per indagare la memoria di lavoro e del Trail Making Test (TMT) per valutare funzioni esecutive e abilità visuo-spaziali) che ci si aspetterebbe da pazienti con depressione. A tal proposito i dati raccolti includono il tracking dei movimenti oculari e dell’osservazione di elementi di interesse; misure di interazione generale con lo scenario; induzione dell’umore e misure cognitive. Il setup sperimentale finalizzato alla misurazione di questi aspetti prevede un visore con controller per interagire con lo scenario (VR *HP Reverb G2 Omnicept Edition*), l’uso di questionari finalizzati alla discriminazione del campione, un’intervista tramite cui si ottengono informazioni circa caratteristiche sociodemografiche e abitudini di vita dei partecipanti allo studio e la registrazione di indici elettrofisiologici (frequenza cardiaca e conduttanza cutanea) durante lo svolgimento dei compiti cognitivi.

8.1. Scopo dello studio

La globalità dei dati presentati rende chiara la possibilità di integrare aspetti multifattoriali, basati su livelli diversi di lettura del fenomeno, così da offrire una panoramica accurata e completa dei molteplici livelli di spiegazione alla base della sintomatologia depressiva, attraverso un ambiente VR controllato. A partire da evidenze di letteratura, è stato possibile

constatare l'elevata presenza di disturbi cognitivi, in particolare delle funzioni esecutive, nel disturbo depressivo maggiore (Porter et al., 2003; Stefanopoulou et al., 2009; Lee et al., 2012). Inoltre, individui con depressione maggiore sembrano avere maggiori probabilità di soffrire di una malattia coronarica o sequele cardiovascolari (Nemeroff e Goldschmidt-Clermont, 2012). Un substrato biologico centrale che collega la depressione a disfunzioni cardiovascolari è riconducibile all'alterazione del funzionamento del sistema nervoso autonomo, che si riflette in una ridotta HRV, indice di integrazione autonomico-centrale. Come precedentemente osservato, la variabilità della frequenza cardiaca risulta essere correlata anche con le funzioni cognitive ed esecutive, mediante il ruolo della corteccia prefrontale, più strettamente associata alle funzioni esecutive e coinvolta nel processo di regolazione della funzione vagale sul cuore. Di conseguenza, si assume anche l'esistenza di una associazione tra HRV vagale e misure del funzionamento cognitivo (Thayer et al., 2009). Studi precedenti hanno osservato che una ridotta HF-HRV sembra essere associata ad una scarsa performance in compiti che valutano la performance cognitiva globale (Kim et al., 2006), mentre un'alta HF-HRV appare associata a migliori performance in compiti che riguardano l'utilizzo di funzioni esecutive (Hansen et al., 2007; Mann et al., 2015; Mahinrad et al., 2016; Colzato e Steenbergen, 2017). Per queste ragioni, il presente studio ha lo scopo di indagare il ruolo del sistema nervoso autonomo nell'ambito del funzionamento esecutivo in relazione alla sintomatologia depressiva. Si intende valutare il ruolo della variabilità della frequenza cardiaca, in quanto indice di attività vagale, come fattore di moderazione nella relazione tra sintomatologia depressiva e prestazioni cognitive in un campione costituito da individui con sintomi depressivi e controlli sani. Pertanto, le due ipotesi di ricerca prevedono di osservare:

- Una ridotta performance cognitiva in partecipanti con sintomi depressivi;
- Un'associazione tra ridotta HRV e scarsa performance cognitiva;
- Un'interazione tra ridotta HRV e sintomatologia depressiva, in particolare si attende un'associazione tra HRV ridotta e scarsa prestazione cognitiva nel gruppo sperimentale con sintomi depressivi rispetto al gruppo di controllo.

8.2. Metodi

Ai fini dello studio sono stati reclutati 100 studenti dell'Università di Padova. Lo studio si è svolto nei laboratori del Dipartimento di Psicologia Generale di Padova. Sono stati utilizzati tre questionari self-report ed un'intervista. Inoltre, è stata registrata la frequenza cardiaca attraverso

sensori portatili, da cui è stato estratto il cardiogramma per l'estrazione degli indici HRV. Infine, all'interno dello scenario di realtà virtuale sono stati impiegati due compiti neuropsicologici (N-Back task e Trail Making Test).

8.2.1. Il campione

Il presente studio è stato svolto su un sotto-campione di 32 partecipanti. Sono stati selezionati due gruppi sulla base del punteggio al questionario *Patient Health Questionnaire-9* (PHQ-9) (Spitzer et al., 1999), previo consenso informato:

- Gruppo con sintomi di depressione: punteggio al PHQ-9 ≥ 9 ;
- Gruppo di controllo: punteggio al PHQ-9 ≤ 5 .

Ciascun gruppo ha previsto la partecipazione di 16 partecipanti, per un totale di 32 individui testati di cui 27 femmine (84.4%) e 5 maschi (15.6%), compresi nella fascia d'età 18-35 anni (media = 23.3, DS = 1.86). La Tabella 1 riporta i dati sociodemografici e le abitudini di vita raccolti tramite un'intervista ad-hoc. In particolare, i dati presentati si riferiscono ad abitudini al fumo, uso di alcol e stupefacenti, la media della frequenza cardiaca misurata durante i rispettivi compiti cognitivi e le variabili associate ai test utilizzati ai fini dello studio.

	Depressi (n=16)	Controlli (n=16)	p-value
Età	23.3 ± 2.24	23.4 ± 1.46	<i>p</i> = .781
Scolarità	16.1 ± 1.53	16.8 ± 0.54	<i>p</i> = .080
BMI	22.8 ± 3.17	21.1 ± 1.83	<i>p</i> = .069
Genere			
F	13 (40.6)	14 (43.8)	<i>p</i> = .626
M	3 (9.4)	2 (6.3)	
Alcol			
No	5 (15.6)	6 (18.8)	<i>p</i> = .710
Sì	11 (34.4)	10 (31.3)	
Fumo			
No	9 (28.1)	7 (21.9)	<i>p</i> = .480
Sì	7 (21.9)	9 (28.1)	
Stupefacenti			
No	13 (40.6)	14 (43.8)	<i>p</i> = .626
Sì	3 (9.4)	2 (6.3)	
Mean HR	85.3 ± 14.7	86.7 ± 13.3	<i>p</i> = .779
TMT-B	85.9 ± 15.5	79.1 ± 9.86	<i>p</i> = .146
N-Back	49.3 ± 26.9	39.1 ± 13.6	<i>p</i> = .186
Time TMT-B	1.75 ± 2.65	0.68 ± 1.01	<i>p</i> = .150
Error TMT-B	5.20 ± 4.48	5.56 ± 5.98	<i>p</i> = .851
False Allarm N-Back	3.20 ± 2.24	4.00 ± 2.34	<i>p</i> = .340
Misses N-Back	71.9 ± 18.2	63.5 ± 21.3	<i>p</i> = .245
Total Trial N-Back	12.1 ± 2.14	2.81 ± 1.80	<i>p</i> < .001
PHQ-Tot			

Tabella 5. I dati sono riportati come medie ± deviazione standard o frequenze (percentuali). Variabili sociodemografiche, stile di vita del campione e *p-value* ottenuto dal test T-student, T di Welch a campioni indipendenti per le variabili numeriche e χ^2 per quelle continue. **BMI** = Body Mass Index (Kg/m²); **HR** = Heart Frequency; **TMT-B** = Trial Making Test-B; **PHQ** = Patient Health Questionnaire.

I partecipanti sono stati informati circa la possibilità di partecipare allo studio mediante locandina informativa, passa-parola e uso di social network. Gli interessati a partecipare allo studio sono stati poi invitati dai ricercatori a compilare il PHQ-9 online sulla piattaforma *Qualtrics* al fine del reclutamento e informati che la mancata partecipazione allo studio non prevede alcuna penalizzazione in quanto il coinvolgimento è volontario. I criteri di esclusione comprendevano: 1) la presenza di un disturbo cardiovascolare (p.e. aritmia) o neurologico (p.e. emicrania con aurea o epilessia); 2) l'assunzione di psicofarmaci o di farmaci con effetto diretto

sull'attività cardiaca; 3) la presenza di una diagnosi di disturbo psichiatrico diverso da ansia o depressione. Con appuntamento precedentemente concordato, ai partecipanti è stato chiesto di recarsi in laboratorio per svolgere la sessione sperimentale.

8.2.2. Procedura

All'inizio della sessione sperimentale sono stati somministrati tre questionari per permettere la discriminazione del campione in gruppo sperimentale con sintomi depressivi e gruppo di controllo, previo consenso informato. A tal proposito sono stati utilizzati:

- Patient Health Questionnaire -9 (PHQ-9)
- Depression Anxiety Stress Scale - 21 (DASS-21)
- Positive and Negative Affect Schedule – Short Form (PANAS- SF)

È stata successivamente somministrata un'intervista e predisposto il montaggio di sensori portatili (*Shimmer wearables*) per la rilevazione della frequenza cardiaca. Dopo l'applicazione degli elettrodi per la registrazione dell'ECG, si è proceduto con il montaggio del visore e la sua relativa calibrazione. All'interno dello scenario, è stato predisposto un tutorial tramite cui il partecipante ha avuto la possibilità di prendere confidenza con lo scenario, in particolare con i comandi per il movimento e per l'interazione con gli oggetti mediante l'uso del joystick. Nella parte finale del tutorial, i partecipanti si trovavano di fronte ad una prima porta. Per poterla aprire, era necessario svolgere un compito cognitivo. Una volta completato, entravano nello scenario vero e proprio, costruito sulle sembianze di un appartamento con diverse stanze. Per aprire ogni porta presente nello scenario risultava, dunque, doveroso completare il compito cognitivo. Tra i task presenti nell'ambiente virtuale, allo scopo di valutare il funzionamento cognitivo, in particolare le funzioni esecutive, sono stati selezionati l'N-back Task e il TMT-B. Al termine dell'interazione con lo scenario, il partecipante è stato invitato a compilare il PANAS-SF e il *Simulator Sickness Questionnaire* (SSQ), quest'ultimo allo scopo di valutare la presenza di sintomi di *Cybersickness*. In ultimo, a ciascun partecipante è stato descritto lo scopo dello studio e fatto sottoscrivere un consenso informato post-sessione sperimentale, per confermare il consenso al trattamento dei dati dopo essere venuto a conoscenza dello scopo dello studio. In conclusione, è stato richiesto di completare un ultimo questionario sull'accettabilità dell'utilizzo della realtà virtuale al fine di supportare diagnosi e trattamento dei disturbi affettivi.

8.2.3. Questionari

8.2.3.1. *Patient Health Questionnaire-9* (PHQ-9)

Il PHQ-9 rappresenta uno strumento di screening, utilizzato per la valutazione di sintomi depressivi, parte integrante del questionario *self-report* PHQ completo (Spitzer et al., 1999). È costituito da 9 item rappresentativi dei criteri diagnostici DSM-IV del disturbo depressivo maggiore. Da una prospettiva clinica, la depressione maggiore è diagnosticata se 5 o più dei 9 criteri risultano essere presenti almeno per “più della metà dei giorni” nelle ultime due settimane; tra questi un sintomo necessariamente presente a fini diagnostici è umore depresso o anedonia. Uno dei criteri sintomatologici (“*ha pensato che sarebbe meglio essere morto, di farsi male in qualche modo?*”) è soddisfatto in funzione della sola presenza, indipendentemente dalla durata. Come misura di gravità, il punteggio PHQ-9 può variare da 0 a 27, in quanto ciascuno dei 9 item può essere valutato:

- 0 (mai);
- 1 (alcuni giorni);
- 2 (più della metà dei giorni);
- 3 (quasi tutti i giorni) (Kroenke et al., 2001).

Nel presente studio, è stato utilizzato un cut-off di ≥ 9 per identificare i soggetti con sintomi depressivi e un cut-off di ≤ 5 per l'identificazione di controlli sani. I punteggi PHQ-9 di 6, 7, 8 hanno determinato l'esclusione del partecipante dallo studio.

8.2.3.2. *Depression Anxiety Stress Scale - 21* (DASS-21)

Il DASS-21 è una forma abbreviata del questionario *self-report* di depressione, ansia e stress (DASS) di Lovibond e Lovibond (1995) a 42 item. È costituito da tre scale *self-report* a 7 item per un totale di 21 item che intendono valutare la gravità dei principali sintomi di depressione, ansia e stress. La scala a cui appartiene ciascun item è indicata dalle lettere D (depressione), A (ansia) e S (stress). La scala della depressione valuta disforia, disperazione, svalutazione della vita, autoironia, mancanza di interesse e coinvolgimento, anedonia e inerzia; la scala dell'ansia valuta l'eccitazione autonoma, gli effetti sui muscoli scheletrici, l'ansia situazionale e l'esperienza soggettiva dello stato ansioso. La scala dello stress invece valuta la difficoltà a

rilassarsi, l'eccitazione nervosa, e l'essere facilmente turbati/agitati o irritabili e impazienti. Nella compilazione del DASS-21 il soggetto è tenuto a segnalare la presenza di un sintomo nella settimana precedente. Ad ogni elemento è attribuito un punteggio da 0 (non era presente nell'ultima settimana) a 3 (era presente molto o nella maggior parte del tempo nell'ultima settimana). Per ogni scala (D, A, S) si sommano i punteggi per gli elementi identificati. Infine, il punteggio finale di ogni gruppo di item deve essere moltiplicato per due.

	Depressione	Ansia	Stress
Normale	0-9	0-7	0-14
Lieve	10-13	8-9	15-18
Moderata	14-20	10-14	19-25
Severa	21-27	15-19	26-33
Estremamente severa	28+	20+	34+

Tabella 6. Punteggi DASS-21 (Lovibond e Lovibond, 1995)

In relazione alle proprietà psicometriche, alcuni studi hanno suggerito che il DASS-21 possiede un'adeguata validità convergente e discriminante in campioni estratti dalla popolazione normale (Lovibond e Lovibond, 1995; Crawford e Henry, 2003). Anche l'affidabilità si è dimostrata accettabile per tutte e tre le scale, in campioni sia clinici che non clinici (Antony et al., 1998; Brown et al., 1997; Crawford e Henry 2003).

8.2.3.3. *Positive and Negative Affect Schedule (PANAS-SF)*

Nella letteratura scientifica il benessere soggettivo (Arthaud-Day et al., 2005) è composto da due componenti correlate: l'affettività e la soddisfazione per la vita (Lucas et al., 1996; Seligson et al., 2005). La prima variabile ha un impatto importante su un'ampia gamma di aspetti della personalità umana, come l'autostima, l'estroversione o il nevroticismo (Krieger et al., 2015). In generale, l'affettività è divisibile in: *Positive Affect (PA)* e *Negative Affect (NA)* (Watson, 1988). PA riflette il grado in cui una persona si percepisce entusiasta, attiva e vigile. Al contrario, NA rappresenta una dimensione caratterizzata da stati d'animo avversi e impegno ridotto. La differenziazione tra PA e NA è considerata una delle indicazioni più importanti per distinguere tra ansia e depressione (Clark e Watson, 1991). Nel 1988 Watson ha sviluppato il *Positive and Negative Affect Schedule (PANAS)*. Questo strumento, costituito da 20 item, è stato il primo test psicometrico *self-report* finalizzato a valutare l'affettività (10 item per PA e

10 item per NA). Thompson (2007) ha successivamente convalidato la scala nel formato breve: il Positive and Negative Affect Schedule Short-Form (PANAS-SF) è costituito da 10 item derivanti dal pool di item originale. I cinque stati affettivi negativi riguardano paura, nervosismo, turbamento, ostilità e vergogna, mentre i cinque stati affettivi positivi sono attivo, determinato, attento, ispirato e vigile (Karim et al., 2011). All'individuo viene chiesto di valutare questi aggettivi positivi e negativi in base a variabili qualitative che si estendono da "leggermente o non molto" a "estremamente", riferendosi alla settimana passata. Sia la versione originale che la forma abbreviata sono state convalidate in campioni adulti, di età compresa tra i 21 e i 30 anni (Sanmartin et al., 2018).

8.2.4. **Intervista**

Un'intervista ad-hoc è stata somministrata allo scopo di raccogliere informazioni su dati anagrafici e sulle abitudini di vita dei partecipanti allo studio. In relazione ai dati anagrafici, sono state raccolte informazioni circa l'età, il genere, gli anni di scolarità, la dominanza manuale, il peso e l'altezza al fine di calcolare l'indice di massa corporea (o *Body Mass Index*, BMI). In aggiunta, è stata indagata la potenziale presenza di problemi di vista, corretti con occhiali e/o lenti e di daltonismo. Per ciò che riguarda le abitudini di vita, è stata indagata la dimensione del sonno in termini di ore, l'assunzione abituale di alcol, specificando la quantità a settimana e se tale assunzione è avvenuta il giorno precedente alla sessione sperimentale. Inoltre, è stato indagato l'uso di fumo, la quantità di sigarette consumate al giorno e l'utilizzo di stupefacenti, specificandone quantità e frequenza. È stata valutata anche la possibile presenza di disturbi neurologici/cardiovascolari e l'assunzione di farmaci/psicofarmaci specifici che potrebbero rappresentare fattori di esclusione del partecipante dallo studio.

8.2.5. **Registrazione FC ed estrazione del tacogramma**

Antecedente al montaggio del visore, è stato predisposto il montaggio dello *Shimmer* mediante una banda elastica a livello del torace e dei rispettivi elettrodi per la registrazione dell'elettrocardiogramma (ECG) durante l'immersione nello scenario virtuale, e più precisamente, nel corso dell'esecuzione dei compiti cognitivi. Le registrazioni sono state effettuate in posizione seduta. Allo scopo di rimuovere lo strato corneo della pelle, l'applicazione degli elettrodi per la registrazione dell'ECG è stata preceduta da pulizia e dermoabrasione della pelle. Mentre per la

pulizia è stato utilizzato del cotone imbevuto di alcol, per la dermoabrasione sono stati utilizzati dei cotton fioc ed una pasta dermoabrasiva. Sono stati scelti degli elettrodi monouso in Ag/AgCl applicati secondo la II° derivazione del triangolo di Einthoven. È stato possibile misurare l'intervallo interbattito (*inter-beat interval*, IBI) che rappresenta il tempo che intercorre tra due successivi cicli cardiaci. Si esprime solitamente come distanza temporale (in msec) tra un qualunque punto in un ciclo dell'ECG e il punto corrispondente del ciclo successivo ed è più spesso rappresentato dall'onda R che da altre componenti dell'ECG, tanto che viene anche denominato intervallo R-R, funzionale per la successiva identificazione dell'HRV. Il segnale è stato registrato con una frequenza di campionamento di 500 Hz e successivamente filtrato a 4 Hz.

L'analisi del segnale e l'identificazione dei picchi R è stata realizzata mediante software *Matlab 2023Ra* (2023) e *Kubios HRV standard 3.4.3* (2021). Gli intervalli tra picchi R (IBI) sono stati visualizzati e corretti per eventuali artefatti su *Kubios HRV standard 3.4.3* che fa uso di algoritmi specifici per l'estrazione di alcuni indici HRV. In particolare, questi includono:

- Media, deviazione standard, minimo e massimo degli intervalli tra battiti cardiaci;
- Indici del dominio del tempo: come l'indice SDNN e RMSSD;
- Indici del dominio della frequenza: come la potenza spettrale in diverse bande di frequenza (ad esempio, LF e HF);
- Altri indici: come il rapporto tra le bande di bassa frequenza e alta frequenza (LF/HF).

Pertanto, l'output finale prevede una serie di risultati che riflettono l'HRV calcolata dai dati dell'ECG. Ai fini dello studio è stata utilizzata la potenza spettrale in banda ad alta frequenza nella sua trasformazione logaritmica (lnHF-HRV) per garantire che i dati fossero distribuiti normalmente.

8.2.6. N-back Task

Il compito N-back è stato originariamente introdotto da Kirchner (1958) come compito visuo-spaziale con quattro diversi fattori di carico cognitivo (da "0-back" a "3-back") e da Mackworth (1959) come compito di *visual letter* con un massimo di sei fattori. L'attività N-back prevede la presentazione seriale di uno stimolo (ad esempio, una forma X), distanziata di diversi secondi l'una dall'altra, all'interno di una sequenza di stimoli diversi (ad esempio, la diversa

collocazione dello stimolo in una griglia). Per ogni elemento nella sequenza, il partecipante decide se corrisponde a quello presentato N elementi prima, dove N è un numero variabile che può essere regolato rispettivamente verso l'alto o verso il basso per aumentare o diminuire il carico cognitivo (Au et al., 2015). È evidente che lo svolgimento dell'N-back task richiede sia l'archiviazione che l'aggiornamento continuo delle informazioni in Working Memory (WM), strettamente associata alle funzioni esecutive, sia la risoluzione delle interferenze. Pertanto, sembra indagare processi della WM, la capacità di inibizione, la velocità di elaborazione delle informazioni e l'efficienza di processi attenzionali. La prova predisposta nello scenario prevede il 2-back test. È preceduta da precise istruzioni e ha una durata di circa cinque minuti. Per questo studio, come indice della prestazione all'N-back Task, è stata utilizzata la percentuale di risposte corrette sul totale dei trial.

8.2.7. Trail Making Test (TMT)

Un'ulteriore prova cognitiva che il partecipante deve svolgere allo scopo di uscire dallo scenario virtuale è il Trail Making Test (TMT). Il Trail Making Test è stato originariamente concepito come parte del *Army Individuale Test Battery* (Arbuthnott e Frank, 2000) ed è ora incluso in diversi programmi neuropsicologici generali e batterie di test. Il TMT viene considerato uno strumento efficiente e sensibile, facilmente somministrabile e in grado di discriminare in maniera affidabile individui sani da individui con compromissione cerebrale. È ampiamente utilizzato nella valutazione della velocità dei processi cognitivi e delle funzioni esecutive.

Il test è suddiviso in due parti: Trail Making Test parte A (TMT-A) che prevede il tracciamento di una linea che collega numeri consecutivi (da 1 a 25) in ordine crescente e il Trail Making Test parte B (TMT-B) che richiede al soggetto di collegare con un unico tratto continuo numeri (da 1 a 13) e lettere (dalla A alla N) in maniera alternata. L'ordine è crescente sia per i numeri, che per le lettere dell'alfabeto. Le due prove differiscono principalmente per la domanda cognitiva richiesta. Il TMT-A valuta la capacità di elaborare un'informazione visuo-spaziale, il riconoscimento numerico e la capacità di controllo visuo-motorio; il TMT-B che richiede la continua alternanza tra compiti o *cambio di set*, l'inibizione del task-set e flessibilità cognitiva, misura più nello specifico il controllo esecutivo. Inoltre, vi è una differenza sostanziale nel tempo impiegato per il completamento delle prove. Negli studi di Gaudino et al. (1995) e Crowe (1998) l'alternanza tra numeri e lettere del TMT-B determina un aumento del tempo necessario

per completare la traccia, indipendentemente dalla sua lunghezza o dalla complessità visiva, suggerendo che l'alternanza delle sequenze richiede maggiore carico cognitivo.

Gli indici che risultano dall'esecuzione della prova consistono nel tempo impiegato per il completamento e nel numero di errori commessi dal partecipante, nelle due rispettive parti (A e B).

8.2.8. **Analisi dei dati**

Per le analisi dei dati raccolti sono stati utilizzati il software Jamovi (2022) e l'ambiente di programmazione R (2023). Anzitutto, sono state calcolate statistiche descrittive (vedi Tabella 5) delle variabili di interesse. Per le variabili numeriche, quali età, scolarità, BMI e media della frequenza cardiaca registrata durante lo svolgimento dei compiti cognitivi TMT-B e N-back Task, si riportano media e deviazione standard (DS). Per le variabili categoriali, quali genere, alcol, fumo e stupefacenti sono state riportate frequenza (N) e percentuale (%) sul totale dei partecipanti. Il fumo di sigaretta, l'uso di stupefacenti e il consumo di alcol sono stati dicotomizzati in variabili sì/no. È stato svolto il test T di Student a campioni indipendenti al fine di identificare differenze significative tra i gruppi, comparando i soggetti nel gruppo sperimentale con quelli del gruppo di controllo, per le variabili numeriche quali età, BMI e le tre misure del N-Back.

In presenza di un test di Levene significativo ($p < .05$) è stato suggerita una violazione dell'assunzione di varianze uguali, pertanto, è stato impiegato il test T di Welch a campioni indipendenti per tempo di completamento e numero di errori del TMT-B, nonché per la variabile scolarità. Per le variabili categoriali di genere, alcol, fumo e stupefacenti è stato condotto un test del chi quadro (χ^2) per campioni indipendenti.

Per indagare le relazioni tra prestazione cognitiva, tono vagale e sintomi depressivi sono stati condotti dei modelli di regressione lineare con interazione. In particolare, come variabili dipendenti sono stati inclusi tempo o errori commessi al TMT-B e l'indice di prestazione all'N-Back (percentuale di risposte corrette sul totale dei trial). Parallelamente, tra le variabili indipendenti sono state inserite l'*high frequency* dell'HRV in forma logaritmica registrata durante l'esecuzione del TMT-B o del N-Back e il punteggio totale al PHQ come indice di gravità della sintomatologia depressiva. Si intendono valutare gli effetti principali di ciascuna variabile indipendente sulla variabile dipendente (indice della prestazione cognitiva). È stato anche inserito un termine di interazione tra le variabili indipendenti, al fine di valutare l'effetto combinato delle due variabili indipendenti. Si intende, inoltre, eseguire un'analisi di

moderazione, la quale assume che vi sia una stratificazione della relazione tra variabile dipendente e indipendente attraverso i livelli di una terza variabile, definita moderatore. A tal proposito, a completamento del modello di regressione si suppone di svolgere le *Simple Slope Analysis* (analisi della pendenza semplice) che consentono di indagare l'effetto dell'interazione tra il punteggio totale al PHQ (predittore) e lnHF (moderatore) sulla variabile dipendente dei rispettivi modelli considerati. Il criterio per la significatività statistica è stato fissato a $p < .05$ per tutte le analisi.

8.3. Risultati

8.3.1. Analisi statistiche

La Tabella 5 mostra le caratteristiche sociodemografiche e di stile di vita dei partecipanti allo studio. Dalle analisi statistiche svolte attraverso il test T-Student (o di Welch) e χ^2 ($p < 0.05$) non sono state riscontrate differenze significative in nessuna di queste variabili tra il gruppo sperimentale e il gruppo di controllo. Inoltre, dal confronto campionario non sono state trovate differenze significative né per le misure di tempo ($t(22.3) = -1.3, p = .186$; $t(29) = 0.9, p = .340$) e di errore ($t(30) = -1.3, p = .150$) rilevate per il TMT-B, né per le misure di errore ($t(29) = 0.2, p = .851$) e di accuratezza dell'N-Back ($t(29) = -1.2, p = .245$). Al contrario, per il punteggio totale al PHQ-9 è stata misurata una differenza significativa tra il gruppo di controllo e il gruppo sperimentale, dimostrando l'effettiva discrepanza nei punteggi ottenuti da ciascun gruppo.

8.3.2. Analisi di regressione

Sono stati eseguiti più modelli di regressione lineare, prendendo in considerazione come variabili dipendenti (VD) il tempo per il completamento, gli errori al TMT-B e l'accuratezza al N-back Task e come variabili indipendenti (VI) l'lnHF-HRV e il punteggio totale al PHQ. In relazione al modello lineare che assume il tempo di esecuzione al TMT-B come VD, l'intercetta, che rappresenta il valore previsto della variabile dipendente quando tutte le altre VI sono zero, non è statisticamente significativa ($p\text{-value} = .240$), suggerendo che non c'è evidenza sufficiente per affermare che l'intercetta sia significativamente diversa da 0. Il coefficiente stimato per la variabile indipendente l'lnHF-HRV si mostra altrettanto non statisticamente

significativo ($p\text{-value} = .662$). Pertanto, non c'è evidenza sufficiente per affermare che la variabile l'lnHF-HRV abbia un effetto significativo sul tempo al TMT-B. Parallelamente, il coefficiente stimato per l'altra variabile indipendente, nonché il punteggio totale al PHQ non risulta mostrare significatività statistica ($p\text{-value} = .131$), indicando che tale variabile non mostra un effetto significativo sull'outcome. Si considera, inoltre, l'interazione tra le due variabili indipendenti l'lnHF-HRV e punteggio totale al PHQ-9. Anche il coefficiente stimato per l'interazione non è statisticamente significativo ($p\text{-value} = .198$), suggerendo che tale interazione non appare presentare un effetto significativo sul tempo impiegato nello svolgimento del TMT-B.

Coefficienti				
	<i>b</i>	<i>Err. Std.</i>	<i>t</i>	<i>p.value</i>
<i>Intercetta</i>	28.70	23.89	1.20	.240
<i>lnHF-HRV</i>	1.72	3.91	0.44	.662
<i>PHQ tot</i>	3.91	2.51	1.55	.131
<i>lnHF*PHQ tot</i>	-0.55	0.42	-1.31	.198

Tabella 7. La tabella mostra i coefficienti *b* del modello lineare *TMTB_Time~HF_log_TMTB*PHQ_Tot*, gli errori standard, la statistica *t* e i *p-value* per la significatività.

L'R² multiplo (0.120), rappresenta la porzione di varianza spiegata dal modello. A tal proposito, solo il 12.0% della varianza dell'outcome (tempo al TMT-B) può essere spiegato dalle variabili indipendenti nel modello di regressione. Questo valore è indicativo di una relazione debole tra le variabili indipendenti e l'outcome. Tenendo conto del numero di predittori nel modello e delle osservazioni disponibili, l'R² corretto (0.026) mostra che solo il 2.6% della varianza dell'outcome è spiegata dal modello. Questo valore suggerisce che il modello non si adatta bene ai dati e che le variabili indipendenti potrebbero non avere un impatto significativo sull'outcome. Infine, L'F-statistic ($p\text{-value} = .299$) valuta la significatività complessiva del modello di regressione. In questo caso, indica che il modello non è statisticamente significativo e che non c'è sufficiente evidenza per affermare che il modello si adatti significativamente ai dati. Pertanto, i risultati suggeriscono che il modello di regressione lineare non spiega in modo significativo la relazione tra le variabili predittive e l'outcome finale. La bassa percentuale di varianza e l'F-statistic non significativa indicano che l'lnHF-HRV e utilizzate nel modello potrebbero non essere fortemente associate al tempo di completamente nel TMT-B o che potrebbero essere necessari altri predittori per spiegare meglio la variazione.

Analogamente, è stato costruito un modello lineare che assume come variabile dipendente gli errori commessi nello svolgimento del TMT-B e come variabili indipendenti quelle sopracitate. Il valore stimato dell'intercetta del modello ($p\text{-value} = .712$) indica che non è statisticamente significativo. In parallelo, i coefficienti associati rispettivamente a lnHF-HRV ($p\text{-value} = .453$) e al punteggio totale del PHQ ($p\text{-value} = .162$) non mostrano significatività statistica: non sono presenti evidenze convincenti per supportare né la relazione tra lnHF-HRV e gli errori al TMT-B, né tra il punteggio totale al PHQ e gli errori al TMT-B. Non si osserva una statistica significativa del coefficiente stimato per l'interazione ($p\text{-value} = .217$)

Coefficienti				
	<i>b</i>	<i>Err. Std.</i>	<i>t</i>	<i>p.value</i>
<i>Intercetta</i>	-0.86	2.31	-0.37	.712
<i>lnHF-HRV</i>	0.28	0.37	0.76	.453
<i>PHQ tot</i>	0.34	0.24	1.43	.162
<i>lnHF*PHQ tot</i>	-0.05	0.04	-1.26	.217

Tabella 8. La tabella mostra i coefficienti *b* del modello lineare *TMTB_Errors~HF_log_TMTB*PHQ_Tot*, gli errori standard, la statistica *t* e i *p-value* per la significatività.

In relazione alle variabili statistiche R^2 multiplo (0.07) e R^2 corretto (-0.02), solo il 7% della varianza degli errori nella variabile dipendente può essere spiegato dalle variabili indipendenti del modello. Inoltre, l'elevato valore associato all'*F*-statistic ($p\text{-value} = .506$) indica che il modello non è statisticamente significativo nella sua complessità e non vi è evidenza sufficiente per affermare che si adatti significativamente ai dati. Pertanto, i risultati suggeriscono che il modello di regressione lineare non spiega in modo significativo gli errori commessi al TMT-B. Infine, è stato costruito un terzo modello lineare per indagare l'effetto principale e di interazione che le variabili indipendenti lnHF-HRV e il punteggio totale al PHQ-9 avessero sull'accuratezza nello svolgimento all'*N*-back Task. L'intercetta del modello è risultata statisticamente significativa ($p\text{-value} = < .05$). Tuttavia, i coefficienti stimati rispettivamente per lnHF-HRV ($p\text{-value} = .192$) e punteggio totale al PHQ ($p\text{-value} = .681$) non risultano statisticamente significativi, dunque non è presente un effetto delle singole variabili indipendenti sull'accuratezza all'*N*-back. Analogamente, il coefficiente stimato per l'interazione tra lnHF-HRV e il punteggio totale al PHQ non risulta statisticamente significativo, suggerendo una mancanza di prove sufficienti ad affermare che tale interazione abbia un effetto significativo sull'outcome.

Coefficienti					
	<i>b</i>	<i>Err. Std.</i>	<i>t</i>	<i>p.value</i>	
<i>Intercetta</i>	112.01	36.69	3.05	.005	**
<i>lnHF-HRV</i>	-7.84	5.86	-1.33	.192	
<i>PHQ tot</i>	-1.51	3.66	-0.41	.681	
<i>lnHF*PHQ tot</i>	0.31	0.62	0.50	.616	

Tabella 9. La tabella mostra i coefficienti *b* del modello lineare *Nback_Hits.TotalTrials_Percentage~HF_log_N-BACK*PHQ_Tot*, gli errori standard, la statistica *t* e i *p-value* per la significatività.

R² multiplo (0.14) indica che il modello spiega solo il 14.4% della varianza dei dati; R² corretto (0.04), che tiene conto del numero di variabili predittive, indica che il modello potrebbe non essere adeguato per spiegare la variazione dei dati di risposta. In aggiunta, anche l’F-statistic (*p-value* = .244) indica nel complesso che il modello non è statisticamente significativo. In conclusione, i risultati suggeriscono che tale modello di regressione non è in grado di spiegare in modo significativo la relazione tra le variabili indipendenti e l’accuratezza dell’esecuzione all’N-Back.

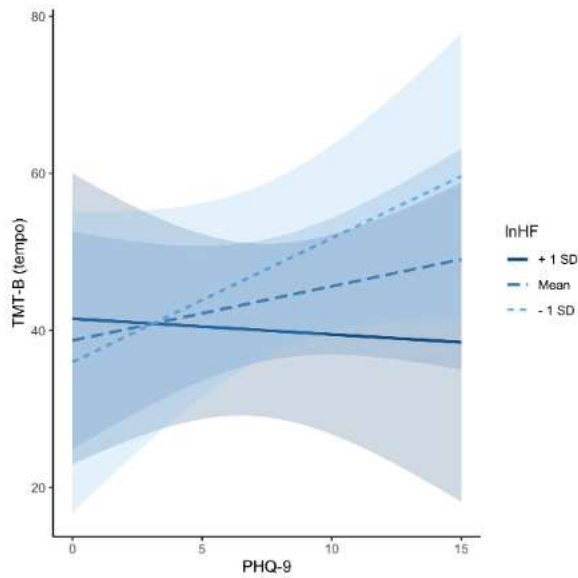


Figura 9. Modello di regressione lineare ($TMTB_Time \sim HF_log_TMTB * PHQ_Tot$). Y = tempo al TMT-B; X = gravità sintomi depressivi. Il grafico non mostra interazione significativa.

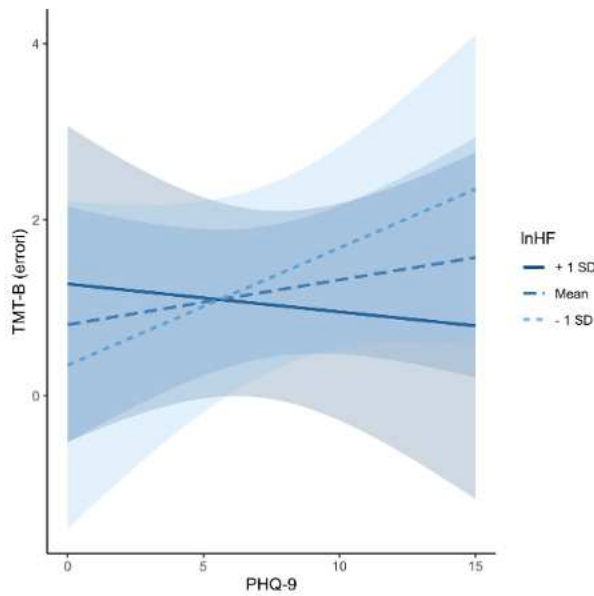


Figura 10. Modello di regressione lineare ($TMTB_Errors \sim HF_log_TMTB * PHQ_Tot$). Y = errori commessi al TMT-B; X = gravità sintomi depressivi. Il grafico non mostra interazione significativa.

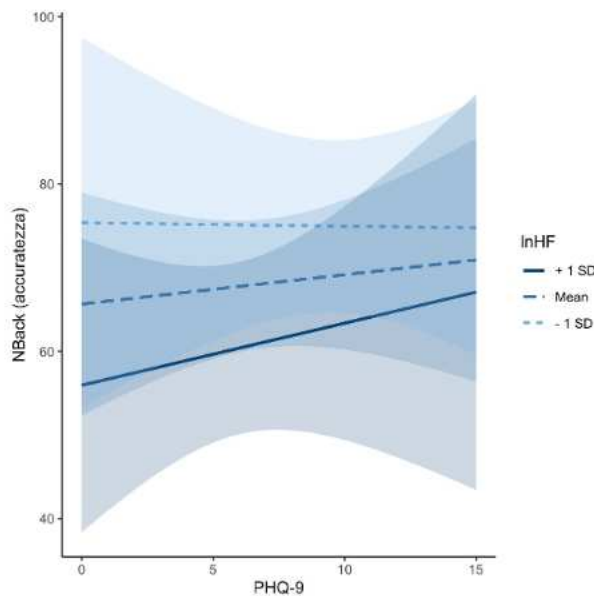


Figura 11. Modello di regressione lineare ($Nback_Hits_TotalTrials_Percentage \sim HF_log_NBACK * PHQ_Tot$). Y = accuratezza nell'esecuzione all'N-Back; X = gravità sintomi depressivi. Il grafico non mostra interazione significativa.

La totale mancanza di significatività statistica dei modelli non ha reso possibile lo svolgimento delle *Simple Slope Analysis*, che avrebbero esplorato l'interazione tra il punteggio totale al PHQ (predittore) e lnHF-HRV (moderatore), valutandone l'effetto sulla variabile dipendente di ciascun modello.

9. Discussione

Il presente studio ha cercato di esaminare la potenziale associazione tra sintomatologia depressiva, funzioni esecutive e variabilità della frequenza cardiaca durante l'esecuzione di compiti cognitivi in uno scenario di realtà virtuale, impiegando un campione di studenti universitari. In altri termini, si intendeva valutare gli effetti principali e di interazione dell'HRV e del campione distinto in gruppo sperimentale con sintomi depressivi e gruppo di controllo, mediante il questionario PHQ-9, sulle prestazioni cognitive svolte dai partecipanti al TMT-B e all'N-Back Task. Inoltre, ci si attendeva di valutare il potenziale ruolo moderatore dell'HRV nella relazione tra sintomatologia depressiva e prestazioni cognitive. L'interesse circa tali ipotesi emerge da numerosi studi precedenti che hanno suggerito la presenza di disturbi cognitivi nel disturbo depressivo maggiore, in particolare delle funzioni esecutive (Porter et al., 2003; Stefanopoulou et al., 2009; Lee et al., 2012). In una meta-analisi che confrontava controlli sani con individui con diagnosi di disturbo depressivo maggiore, la depressione era significativamente correlata ad una performance peggiore in compiti cognitivi e ad un deficit delle funzioni esecutive (Snyder, 2013). Parallelamente, la letteratura evidenzia come pazienti con cardiopatia in comorbidità ad una sintomatologia depressiva, mostrino un'HRV a riposo inferiore rispetto ai pazienti non depressi (Carney et al., 2001). Un numero ridotto di studi ha riportato riduzioni dell'HRV, in particolare della *high frequency* HRV (HF-HRV) associata alla modulazione vagale, osservate in pazienti con disturbo depressivo maggiore in assenza di malattie cardiovascolari rispetto ai soggetti sani di controllo, tanto da esporli maggiormente al rischio di morbilità cardiovascolare e di mortalità (Licht et al., 2008). Altre evidenze hanno mostrato che il funzionamento cognitivo, specificatamente le funzioni esecutive, è associato all'HRV, in quanto la funzione parasimpatica del SNA è stata associata a migliori prestazioni nei compiti della funzione esecutiva in individui sani (Hansen et al., 2003; Hansen et al., 2004). Pertanto, gli individui con una migliore funzionalità esecutiva potrebbero dimostrare una maggiore flessibilità fisiologica di fronte alle sfide ambientali, come indicato da HF-HRV più elevato. Non sono stati trovati studi che indagano la relazione tra funzioni esecutive e HRV nella popolazione con sintomatologia depressiva. Un unico studio in letteratura ha evidenziato

come la disfunzione del sistema nervoso autonomo, in particolare la ridotta l'HF-HRV, possa rappresentare un potenziale moderatore alla base della relazione tra depressione e disfunzioni del funzionamento esecutivo (Carney et al., 2002). I risultati del presente studio non si mostrano coerenti con la mole di letteratura che mostra una relazione inversa tra depressione e HF-HRV in campioni non cardiaci (Licht et al., 2008; Kemp et al., 2010). Non sono stati trovati dati significativi che dimostrino un effetto principale dell'HF-HRV sulle prestazioni cognitive svolte dai soggetti con sintomi depressivi, diverso da quello dei controlli. Inoltre, non è stato osservato un effetto significativo dell'interazione tra sintomatologia depressiva e HF-HRV sulle variabili di risposta cognitive. Non è stato possibile osservare il potenziale ruolo moderatore dell'HRV nell'associazione tra depressione e prestazioni cognitive, a causa della mancata significatività delle relazioni. Il presente studio risente, tuttavia, di alcune limitazioni. In primo luogo, la ridotta numerosità del campione potrebbe aver contribuito alla mancanza di effetti registrati. Inoltre, assumendo come cut off ≥ 9 per sintomi depressivi al PHQ-9, i punteggi medi dei depressi si trovano prevalentemente nell'intervallo minimo-lieve: non si osservano punteggi che indichino severità dei sintomi depressivi. Da notare che i partecipanti non presentavano una storia clinica di depressione. Tali aspetti rendono complesso il riscontro di differenze significative con il gruppo di controllo nelle diverse variabili analizzate. A questo proposito, un campione più ampio, con sintomi depressivi più severi potrebbe rivelare un effetto principale dell'HRV o un effetto di interazione concreto sulle funzioni esecutive. In secondo luogo, la maggior parte degli studi in letteratura confronta l'HRV registrata per un periodo di riposo variabile tra le evidenze (Gathright et al., 2016; Carnevali et al., 2018) e l'HRV rilevata durante l'esecuzione di compiti cognitivi. Il disegno sperimentale del presente studio ha previsto l'analisi dell'HRV durante il solo svolgimento dei compiti cognitivi proposti ai partecipanti, in assenza di un riferimento a riposo. Questo rappresenta un importante limite allo studio. Pertanto, definendo lo stato di riposo dell'HRV, in futuro risulterebbe interessante valutare il cambiamento di quest'ultima durante il task. Un ulteriore limite riscontrato è ascrivibile alla breve durata della registrazione della frequenza cardiaca, rilevata durante il completamento del TMT-B, che in alcuni casi non ha permesso l'estrazione del tacogramma per individuarne i parametri HRV. Per lo stesso motivo, non è stato possibile analizzare anche il TMT-A, sebbene meno specifico per la valutazione delle funzioni esecutive, tra i task cognitivi. Un ulteriore aspetto da prendere in considerazione riguarda l'impiego di uno scenario di realtà virtuale nella raccolta dei dati ottenuti dallo svolgimento delle prove cognitive. Sebbene una molteplicità di studi abbia riconosciuto il potenziale della realtà virtuale implementata nella valutazione dei deficit cognitivi associati a disturbi neurologici (Hort et al.,

2007; Werner et al., 2009; Weniger et al., 2011; Lee et al., 2016), in misura minore è stato indagato questo uso, in particolare per la valutazione delle funzioni esecutive, nelle popolazioni cliniche con depressione. Pertanto, non vi è la possibilità di confronto diretto con la letteratura precedente per constatarne il contributo nei risultati ottenuti dall'attuale studio. Risultano necessarie ulteriori indagini che dimostrino l'efficacia della realtà virtuale nella valutazione dei deficit cognitivi associati alla depressione.

Inoltre, è interessante notare che la gran parte degli studi con l'obiettivo di indagare la relazione tra depressione, funzioni esecutive e HRV reclutò pazienti con scompenso cardiaco o cardiopatie nella costruzione del campione sperimentale (Eggermont et al., 2012; Gathright et al., 2016). Nel presente studio si supporta invece l'importanza di indagare la suddetta relazione assumendo come fattore di esclusione per il campione l'incidenza delle malattie cardiovascolari, di cui la letteratura è ancora scarsa. In altri termini, si sottolinea l'interesse a valutare la sintomatologia depressiva e l'HRV e i rispettivi effetti sulle prestazioni cognitive in individui privi di una precedente storia di scompenso cardiaco. Questo aspetto potrebbe essere approfondito in studi successivi.

10. Conclusioni e prospettive future

In sintesi, lo scopo del presente studio era indagare la potenziale associazione tra sintomatologia depressiva, funzioni esecutive e un parametro della variabilità della frequenza cardiaca durante l'esecuzione di compiti cognitivi in uno scenario di realtà virtuale, impiegando un campione di studenti dell'Università di Padova. È stato anche ipotizzato che l'HRV avrebbe moderato la relazione tra prestazioni cognitive e depressione, in modo tale che gli effetti sulle performance sarebbero stati maggiori negli individui con una HF-HRV ridotta durante lo svolgimento dei task cognitivi e una maggiore sintomatologia depressiva. L'interpretazione dei risultati non ha permesso una conferma delle ipotesi di ricerca. Inoltre, la mancanza di significatività statistica nella suddetta relazione non ha permesso di svolgere ulteriori analisi circa il potenziale ruolo moderatore dell'HRV nella relazione tra depressione e funzioni esecutive. Ad ogni modo, l'indagine circa la potenziale associazione tra sintomatologia depressiva, funzionamento esecutivo e HRV appare di particolare importanza nell'ambito dell'assessment psicodiagnostico, in quanto un'analisi della funzionalità autonoma attraverso la misurazione della variabilità della frequenza cardiaca potrebbe offrire maggiori informazioni riguardo le basi patofisiologiche della depressione, nonché garantire implicazioni positive nell'ambito della prevenzione clinica. La ricerca futura dovrebbe, pertanto, replicare l'indagine

sulla medesima relazione in un campione più ampio, al fine di valutare il potenziale ruolo di moderazione dell'HRV. All'interno dei metodi di ricerca, l'inserimento di uno stato di riposo per la misurazione dell'HRV potrebbe permettere un confronto con l'HRV registrata durante l'esecuzione di compiti cognitivi, in modo da valutare la presenza di eventuali differenze di gruppo nella reattività autonoma.

11. Bibliografia e sitografia

- Adler, D., McLaughlin, T., Rogers, W. J., Chang, H., Lapitsky, L., & Lerner, D. (2006). Job Performance Deficits Due to Depression. *American Journal of Psychiatry*, *163*(9), 1569–1576. <https://doi.org/10.1176/ajp.2006.163.9.1569>
- Ahern, G. L., Sollers, J. J., Lane, R. D., Labiner, D. M., Herring, A. M., Weinand, M. E., Hutzler, R., & Thayer, J. F. (2001). Heart Rate and Heart Rate Variability Changes in the Intracarotid Sodium Amobarbital Test. *Epilepsia*, *42*(7), 912–921. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2001.042007912.x>
- Ahmed, A. A., Frye, M. A., Rush, A. J., Biernacka, J. M., Craighead, W. E., McDonald, W. M., Bobo, W. V., Riva-Posse, P., Tye, S. J., Mayberg, H. S., Hall-Flavin, D. K., Skime, M. K., Jenkins, G. D., Wang, L., Krishnan, R., Weinshilboum, R. M., Kaddurah-Daouk, R., & Dunlop, B. W. (2018). Mapping depression rating scale phenotypes onto research domain criteria (RDoC) to inform biological research in mood disorders. *Journal of Affective Disorders*, *238*, 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.05.005>
- Airaksinen, E., Larsson, M., Lundberg, I. E., & Forsell, Y. (2004). Cognitive functions in depressive disorders: evidence from a population-based study. *Psychological Medicine*, *34*(1), 83–91. <https://doi.org/10.1017/s0033291703008559>
- Akiskal, H. S. (1975). Overview of Recent Research in Depression. *Archives of General Psychiatry*, *32*(3), 285. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1975.01760210019001>
- Aldao, A., Nolen-Hoeksema, S., & Schweizer, S. (2010). Emotion-regulation strategies across psychopathology: A meta-analytic review. *Clinical Psychology Review*, *30*(2), 217–237. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2009.11.004>
- Alexander, T. G., Westhoven, M., & Conradi, J. (2017). Virtual Environments for Competency-Oriented Education and Training. In *Advances in intelligent systems and computing* (pp. 23–29). Springer Nature. https://doi.org/10.1007/978-3-319-42070-7_3
- Alexopoulos, G. S., Meyers, B. S., Young, R. H., Kalayam, B., Kakuma, T., Gabrielle, M., Sirey, J. A., & Hull, J. H. (2000). Executive Dysfunction and Long-term Outcomes of Geriatric Depression. *Archives of General Psychiatry*, *57*(3), 285. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.57.3.285>
- Allen, N. B., Trinder, J., & Brennan, C. A. (1999). Affective startle modulation in clinical depression: preliminary findings. *Biological Psychiatry*, *46*(4), 542–550. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(99\)00025-6](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(99)00025-6)
- Alvarez, J. M., & Emory, E. K. (2006). Executive Function and the Frontal Lobes: A Meta-Analytic Review. *Neuropsychology Review*, *16*(1), 17–42. <https://doi.org/10.1007/s11065-006-9002-x>
- American Psychiatric Association. (1980). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (3rd ed.). Washington, DC: Author.

- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). Washington, DC: Author.
- Anderson, P. L., Edwards, S. M., & Goodnight, J. R. (2017). Virtual Reality and Exposure Group Therapy for Social Anxiety Disorder: Results from a 4–6 Year Follow-Up. *Cognitive Therapy and Research, 41*(2), 230–236. <https://doi.org/10.1007/s10608-016-9820-y>
- Anderson, P. L., Price, M. J., Edwards, S. M., Obasaju, M. A., Schmertz, S. K., Zimand, E., & Calamaras, M. R. (2013). Virtual reality exposure therapy for social anxiety disorder: A randomized controlled trial. *Journal of Consulting and Clinical Psychology, 81*(5), 751–760. <https://doi.org/10.1037/a0033559>
- Andrade, L. H., Caraveo-Anduaga, J. J., Berglund, P. A., Bijl, R. V., De Graaf, R., Vollebergh, W. a. M., Dragomirecká, E., Kohn, R., Keller, M. B., Kessler, R. C., Kawakami, N., Kılıç, C., Offord, D. R., Üstün, T. B., & Wittchen, H. (2003). The epidemiology of major depressive episodes: results from the International Consortium of Psychiatric Epidemiology (ICPE) surveys. *International Journal of Methods in Psychiatric Research, 12*(1), 3–21. <https://doi.org/10.1002/mpr.138>
- Anokhin, A. P., Heath, A. C., & Myers, E. M. (2004). Genetics, prefrontal cortex, and cognitive control: a twin study of event-related brain potentials in a response inhibition task. *Neuroscience Letters, 368*(3), 314–318. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2004.07.036>
- Antony, M. M., Bieling, P. J., Cox, B. J., Enns, M. W., & Swinson, R. P. (1998). Psychometric properties of the 42-item and 21-item versions of the Depression Anxiety Stress Scales in clinical groups and a community sample. *Psychological Assessment, 10*(2), 176–181. <https://doi.org/10.1037/1040-3590.10.2.176>
- Appelhans, B. M., & Luecken, L. J. (2006). Heart Rate Variability as an Index of Regulated Emotional Responding. *Review of General Psychology, 10*(3), 229–240. <https://doi.org/10.1037/1089-2680.10.3.229>
- Arbuthnott, K. D., & Frank, J. (2000). Executive control in set switching: Residual switch cost and task-set inhibition. *Journal of Experimental Psychology, 54, 33-41.*, 54(1), 33–41. <https://doi.org/10.1037/h0087328>
- Arthaud-Day, M. L., Rode, J. C., Mooney, C. H., & Near, J. P. (2005). The Subjective Well-being Construct: A Test of its Convergent, Discriminant, and Factorial Validity. *Social Indicators Research, 74*(3), 445–476. <https://doi.org/10.1007/s11205-004-8209-6>
- Asmundson, G. J., & Stein, M. B. (1994). Vagal attenuation in panic disorder: an assessment of parasympathetic nervous system function and subjective reactivity to respiratory manipulations. *Psychosom. Med., 56, 187-193.*
- Au, J., Sheehan, E., Tsai, N., Duncan, G. J., Buschkuehl, M., & Jaeggi, S. M. (2015). Improving fluid intelligence with training on working memory: a meta-analysis.

- Psychonomic Bulletin & Review*, 22(2), 366–377. <https://doi.org/10.3758/s13423-014-0699-x>
- Baddeley, A. D. (2003). Working memory: looking back and looking forward. *Nature Reviews Neuroscience*, 4(10), 829–839. <https://doi.org/10.1038/nrn1201>
- Baddeley, A. D., & Hitch, G. J. (1974). Working Memory. In *Psychology of Learning and Motivation* (pp. 47–89). Elsevier BV. [https://doi.org/10.1016/s0079-7421\(08\)60452-1](https://doi.org/10.1016/s0079-7421(08)60452-1)
- Bandura, A. (1977). Self-efficacy: Toward a unifying theory of behavioral change. *Psychological Review*, 84(2), 191–215. <https://doi.org/10.1037/0033-295x.84.2.191>
- Banich, M. T. (2009). Executive Function. *Current Directions in Psychological Science*, 18(2), 89–94. <https://doi.org/10.1111/j.1467-8721.2009.01615.x>
- Banich, M. T., Milham, M. P., Atchley, R. A., Cohen, N. J., Webb, A. G., Wszalek, T., Kramer, A. F., Liang, Z., Barad, V., Gullett, D., Shah, C., & Brown, C. D. (2000). Prefrontal regions play a predominant role in imposing an attentional ‘set’: evidence from fMRI. *Cognitive Brain Research*, 10(1–2), 1–9. [https://doi.org/10.1016/s0926-6410\(00\)00015-x](https://doi.org/10.1016/s0926-6410(00)00015-x)
- Baños, R. M., Botella, C., García-Palacios, A., Villa, H., Perpiñá, C., & Gallardo, M. (1999). Psychological Variables and Reality Judgment in Virtual Environments: The Roles of Absorption and Dissociation. *Cyberpsychology & Behavior*, 2(2), 143–148. <https://doi.org/10.1089/cpb.1999.2.143>
- Barbas, H., Saha, S. C., Rempel-Clower, N., & Ghashghaei, T. (2003). Serial pathways from primate prefrontal cortex to autonomic areas may influence emotional expression. *BMC Neuroscience*, 4(1), 25. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-4-25>
- Barefoot, J. C., & Schroll, M. (1996). Symptoms of Depression, Acute Myocardial Infarction, and Total Mortality in a Community Sample. *Circulation*, 93(11), 1976–1980. <https://doi.org/10.1161/01.cir.93.11.1976>
- Barry, R. J., Clarke, A. R., & Johnstone, S. J. (2003). A review of electrophysiology in attention-deficit/hyperactivity disorder: I. Qualitative and quantitative electroencephalography. *Clinical Neurophysiology*, 114(2), 171–183. [https://doi.org/10.1016/s1388-2457\(02\)00362-0](https://doi.org/10.1016/s1388-2457(02)00362-0)
- Baudic, S., Tzortzis, C., Barba, G. D., & Traykov, L. (2004). Executive Deficits in Elderly Patients With Major Unipolar Depression. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 17(4), 195–201. <https://doi.org/10.1177/0891988704269823>
- Baumbacher, G. (1992). Abuse of monoamine oxidase inhibitors: antidepressants. *Am J Drug Alcohol Abuse*; 18:399–406.
- Beblo, T., Baumann, B., Bogerts, B., Wallesch, C., & Herrmann, M. (1999). Neuropsychological Correlates of Major Depression: A Short-term Follow-up. *Cognitive Neuropsychiatry*, 4(4), 333–341. <https://doi.org/10.1080/135468099395864>

- Beck, A. T. (1967). Depression: clinical, experimental and theoretical aspects. *Harper & Row: New York*.
- Beck, A. T. (1974). The development of depression: a cognitive model. In *The Psychology of Depression: Contemporary Theory and Research* (Ed. R. J. Friedman and M. M. Katz), 3–20.
- Beck, A. T., Rush, J., Shaw, B. F., & Emery, G. (1979). *Cognitive therapy of depression*. New York: The Guilford Press.
- Bell, I. H., Nicholas, J. M., Alvarez-Jimenez, M., Thompson, A., & Valmaggia, L. (2020). Virtual reality as a clinical tool in mental health research and practice. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 22(2), 169–177.
<https://doi.org/10.31887/dcns.2020.22.2/lvalmaggia>
- Benarroch, E. E. (1994). Neuropeptides in the sympathetic system: Presence, plasticity, modulation, and implications. *Annals of Neurology*, 36(1), 6–13.
<https://doi.org/10.1002/ana.410360105>
- Benarroch, E. E. (1997). *The central autonomic network*. In: *Low PA* (2nd ed.). Editor. Clinical autonomic disorders. Philadelphia: Lippincott-Raven; pp. 17–23.
- Berntson, G. G., Norman, G. J., Hawley, L. C., & Cacioppo, J. T. (2008). Cardiac autonomic balance versus cardiac regulatory capacity. *Psychophysiology*, 45(4), 643–652.
<https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2008.00652.x>
- Berrios, G. E. (1996). *The History of Mental Symptoms: Descriptive psychopathology Since the Nineteenth Century*. Cambridge University Press: New York, NY.
- Bhalla, R. K., Butters, M. A., Zmuda, M. D., Seligman, K., Mulsant, B. H., Pollock, B. G., & Reynolds, C. F. (2005). Does education moderate neuropsychological impairment in late-life depression? *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 20(5), 413–417.
<https://doi.org/10.1002/gps.1296>
- Biocca, F. (1997). The cyborg's dilemma: progressive embodiment in virtual environments. *J. Comput. Mediat. Commun.* 3. <https://doi.org/10.1111/j.1083-6101.1997>
- Biocca, F., Harms, C., & Gregg, J. (2001). The Networked Minds Measure of Social Presence: Pilot Test of the Factor Structure and Concurrent Validity. *ResearchGate*.
<https://www.researchgate.net/publication/200772411>
- Biringer, E., Lundervold, A. J., Stordal, K. I., Mykletun, A., Egeland, J., Bottlender, R., & Lund, A. (2005a). Executive function improvement upon remission of recurrent unipolar depression. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 255(6), 373–380. <https://doi.org/10.1007/s00406-005-0577-7>
- Biringer, E., Lundervold, A. J., Stordal, K. I., Mykletun, A., Egeland, J., Bottlender, R., & Lund, A. (2005b). Executive function improvement upon remission of recurrent unipolar depression. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 255(6), 373–380. <https://doi.org/10.1007/s00406-005-0577-7>

- Bown, J., White, E. M., & Boopalan, A. (2017). Looking for the Ultimate Display. In *Elsevier eBooks* (pp. 239–259). <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-804157-4.00012-8>
- Bradley, M. M. (2009). Natural selective attention: Orienting and emotion. *Psychophysiology*, *46*, 1–11.
- Bradley, M. M., Cuthbert, B. N., & Lang, P. (1993). Pictures as prepulse: Attention and emotion in startle modification. *Psychophysiology*, *30*(5), 541–545. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1993.tb02079.x>
- Braver, T. S., Deanna, M., Keys, B. A., Carter, C. S., Cohen, J. D., Kaye, J., Janowsky, J. S., Taylor, S. F., Yesavage, J. A., Mumenthaler, M. S., Jagust, W. J., & Reed, B. R. (2001). Context processing in older adults: Evidence for a theory relating cognitive control to neurobiology in healthy aging. *Journal of Experimental Psychology*, *130*(4), 746–763. <https://doi.org/10.1037/0096-3445.130.4.746>
- Brébion, G., Smith, M. A., & Widlocher, D. (1997). Discrimination and response bias in memory: effects of depression severity and psychomotor retardation. *Psychiatry Research-neuroimaging*, *70*(2), 95–103. [https://doi.org/10.1016/s0165-1781\(97\)03098-9](https://doi.org/10.1016/s0165-1781(97)03098-9)
- Breslau, J., Lane, M. A., Sampson, N. A., & Kessler, R. C. (2008). Mental disorders and subsequent educational attainment in a US national sample. *Journal of Psychiatric Research*, *42*(9), 708–716. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2008.01.016>
- Breslau, J., Miller, E. L., Jin, R., Sampson, N. A., Alonso, J. A., Andrade, L. E. C., Bromet, E. J., De Girolamo, G., Demyttenaere, K., Fayyad, J., Fukao, A., Galaon, M., Gureje, O., He, Y., Hinkov, H., Hu, C., Kovess-Masfety, V., Matschinger, H., Medina-Mora, M. E., . . . Kessler, R. (2011). A multinational study of mental disorders, marriage, and divorce. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *124*(6), 474–486. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2011.01712.x>
- Brown, T. M., Chorpita, B. F., Korotitsch, W. J., & Barlow, D. H. (1997). Psychometric properties of the Depression Anxiety Stress Scales (DASS) in clinical samples. *Behaviour Research and Therapy*, *35*(1), 79–89. [https://doi.org/10.1016/s0005-7967\(96\)00068-x](https://doi.org/10.1016/s0005-7967(96)00068-x)
- Bryant, R. A., Bourke, C., & Gallagher, P. T. (2007). Neuropsychological Impairment in Major Depression: Its Nature, Origin and Clinical Significance. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, *41*(2), 115–128. <https://doi.org/10.1080/00048670601109881>
- Butters, M. A., Whyte, E. M., Nebes, R. D., Begley, A. E., Dew, M. A., Mulsant, B. H., Zmuda, M. D., Bhalla, R. K., Meltzer, C. C., Pollock, B. G., Reynolds, C. F., & Becker, J. T. (2004). The Nature and Determinants of Neuropsychological Functioning in Late-Life Depression. *Archives of General Psychiatry*, *61*(6), 587. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.61.6.587>

- 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. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2007.10.001>
- Camacho-Conde, J. A., Legarra, L., Bolinches, V. M., Suárez, P., Guasch, M., Llanos-Torres, M., Serret, V., Mejías, M. B., & Climent, G. (2021a). Assessment of Attentional Processes in Patients with Anxiety-Depressive Disorders Using Virtual Reality. *Journal of Personalized Medicine, 11*(12), 1341. <https://doi.org/10.3390/jpm11121341>
- Camm, A. J., Malik, M., Bigger, J. T., Breithardt, G., Cerutti, S., Cohen, R. C., P, C., Fallen, E. L., Kennedy, H. L., Kleiger, R. E., Lombardi, F., Malliani, A., Moss, A., Rottman, J. N., Schmidt, G., Schwartz, P. J., & Singer, D. (1996). Heart Rate Variability. *Circulation, 93*(5), 1043–1065. <https://doi.org/10.1161/01.cir.93.5.1043>
- Cannon, W. B. (1915). *Bodily Changes in Pain, Hunger, Fear and Rage*. New York: Appleton-Century.
- Carcone, D., & Ruocco, A. C. (2017). Six Years of Research on the National Institute of Mental Health’s Research Domain Criteria (RDoC) Initiative: A Systematic Review. *Frontiers in Cellular Neuroscience, 11*. <https://doi.org/10.3389/fncel.2017.00046>
- Carney, R. M., Blumenthal, J. A., Stein, P. K., Watkins, L. L., Catellier, D. J., Berkman, L. F., Czajkowski, S. M., O’Connor, C. M., Stone, P., & Freedland, K. E. (2001). Depression, Heart Rate Variability, and Acute Myocardial Infarction. *Circulation, 104*(17), 2024–2028. <https://doi.org/10.1161/hc4201.097834>
- Carney, R. M., Freedland, K. E., Miller, G. E., & Jaffe, A. S. (2002). Depression as a risk factor for cardiac mortality and morbidity. *Journal of Psychosomatic Research, 53*(4), 897–902. [https://doi.org/10.1016/s0022-3999\(02\)00311-2](https://doi.org/10.1016/s0022-3999(02)00311-2)
- Castaneda, A. E., Tuulio-Henriksson, A., Marttunen, M., Suvisaari, J., & Lönnqvist, J. (2008). A review on cognitive impairments in depressive and anxiety disorders with a focus on young adults. *Journal of Affective Disorders, 106*(1–2), 1–27. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2007.06.006>
- Cepeda, N. J., Kramer, A. F., & De Sather, J. C. M. G. (2001). Changes in executive control across the life span: Examination of task-switching performance. *Developmental Psychology, 37*(5), 715–730. <https://doi.org/10.1037/0012-1649.37.5.715>
- Chaytor, N., & Schmitter-Edgecombe, M. (2003). The Ecological Validity of Neuropsychological Tests: A Review of the Literature on Everyday Cognitive Skills. *Neuropsychology Review, 13*(4), 181–197. <https://doi.org/10.1023/b:nerv.0000009483.91468.fb>
- Cheng, Y., Xu, J., Yu, H., Nie, B., Li, N., Luo, C., Li, H., Liu, F., Bai, Y., Shan, B., Xu, L., & Xu, X. (2014). Delineation of Early and Later Adult Onset Depression by Diffusion Tensor Imaging. *Plos One, 9*(11), e112307. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112307>

- Cipresso, P., Albani, G., Serino, S., Pedroli, E., Pallavicini, F., Mauro, A., & Riva, G. (2014). Virtual multiple errands test (VMET): a virtual reality-based tool to detect early executive functions deficit in Parkinson's disease. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, *8*. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00405>
- Cipresso, P., Giglioli, I. a. C., Alcañiz, M., & Riva, G. (2018). The Past, Present, and Future of Virtual and Augmented Reality Research: A Network and Cluster Analysis of the Literature. *Frontiers in Psychology*, *9*. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.02086>
- Clamor, A., Lincoln, T. M., Thayer, J. F., & Koenig, J. (2016). Resting vagal activity in schizophrenia: Meta-analysis of heart rate variability as a potential endophenotype. *British Journal of Psychiatry*, *208*(1), 9–16. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.114.160762>
- Clark, L. A., & Watson, D. I. (1991). Tripartite model of anxiety and depression: Psychometric evidence and taxonomic implications. *Journal of Abnormal Psychology*, *100*(3), 316–336. <https://doi.org/10.1037/0021-843x.100.3.316>
- Clemente, M., Rey, B., Rodríguez-Pujadas, A., Barrós-Loscertales, A., Baños, R. M., Botella, C., Alcañiz, M., & Ávila, C. (2014). An fMRI Study to Analyze Neural Correlates of Presence during Virtual Reality Experiences. *Interacting With Computers*, *26*(3), 269–284. <https://doi.org/10.1093/iwc/iwt037>
- Clementz, B. A., Sweeney, J. A., Hamm, J. P., Ivleva, E. I., Ethridge, L. E., Pearlson, G. D., Keshavan, M. S., & Tamminga, C. A. (2016). Identification of Distinct Psychosis Biotypes Using Brain-Based Biomarkers. *American Journal of Psychiatry*, *173*(4), 373–384. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.14091200>
- Cohen, R. C., Lohr, I., Paul, R. H., & Boland, R. J. (2001). Impairments of Attention and Effort Among Patients With Major Affective Disorders. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *13*(3), 385–395. <https://doi.org/10.1176/jnp.13.3.385>
- Collette, F., Van Der Linden, M., Laureys, S., Delfiore, G., Degueldre, C., Luxen, A., & Salmon, E. (2005). Exploring the unity and diversity of the neural substrates of executive functioning. *Human Brain Mapping*, *25*(4), 409–423. <https://doi.org/10.1002/hbm.20118>
- Colombo, D., Suso-Ribera, C., Ortigosa-Beltrán, I., Fernández-Álvarez, J., García-Palacios, A., & Botella, C. (2022). Behavioral Activation through Virtual Reality for Depression: A Single Case Experimental Design with Multiple Baselines. *Journal of Clinical Medicine*, *11*(5), 1262. <https://doi.org/10.3390/jcm11051262>
- Cook, I. A., O'Hara, R., Uijtdehaage, S., Mandelkern, M., & Leuchter, A. F. (1998). Assessing the accuracy of topographic EEG mapping for determining local brain function. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *107*(6), 408–414. [https://doi.org/10.1016/s0013-4694\(98\)00092-3](https://doi.org/10.1016/s0013-4694(98)00092-3)
- Cornwell, B. R., Salvatore, G., Colon-Rosario, V., Latov, D., Holroyd, T., Carver, F. W., Coppola, R., Manji, H. K., Zarate, C. A., & Grillon, C. (2010). Abnormal Hippocampal Functioning and Impaired Spatial Navigation in Depressed Individuals:

- Evidence From Whole-Head Magnetoencephalography. *American Journal of Psychiatry*, 167(7), 836–844. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09050614>
- Costanzo, M. E., Leaman, S., Jovanovic, T., Norrholm, S. D., Rizzo, A., Taylor, P. A., & Roy, M. J. (2014). Psychophysiological Response to Virtual Reality and Subthreshold Posttraumatic Stress Disorder Symptoms in Recently Deployed Military. *Psychosomatic Medicine*, 76(9), 670–677. <https://doi.org/10.1097/psy.000000000000109>
- Coullaut-Valera, G. J., Coullaut-Valera, G. R., & Arbaiza Diaz, R. J. (2007). Alterations of P300 wave in occipital lobe in depressive patients. *Actas Esp. Psiquiatr*; 35:243.
- Coyne, J. C., Thompson, R. F., & Palmer, S. C. (2002). Marital quality, coping with conflict, marital complaints, and affection in couples with a depressed wife. *Journal of Family Psychology*, 16(1), 26–37. <https://doi.org/10.1037/0893-3200.16.1.26>
- Craig, A. (2003). Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Current Opinion in Neurobiology*, 13(4), 500–505. [https://doi.org/10.1016/s0959-4388\(03\)00090-4](https://doi.org/10.1016/s0959-4388(03)00090-4)
- Craik, F. I. M. (2002). Human memory and aging. In L. Bäckman & C. von Hofsten (Eds.), *Psychology at the turn of the millennium, Vol. 1. Cognitive, biological, and health perspectives* (pp. 261–280). *Psychology Press/Taylor & Francis (UK)*.
- Craik, F. I. M., & Grady, C. L. (2002). Aging, Memory, and Frontal Lobe Functioning. In *Oxford University Press eBooks* (pp. 528–540). <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780195134971.003.0031>
- Craik, F. I. M., Morris, L. W., Morris, R. G., & Loewen, E. R. (1990). Relations between source amnesia and frontal lobe functioning in older adults. *Psychology and Aging*, 5(1), 148–151. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.5.1.148>
- Craske, M. G., Treanor, M., Conway, C. M., Zbozinek, T. D., & Vervliet, B. (2014). Maximizing exposure therapy: An inhibitory learning approach. *Behaviour Research and Therapy*, 58, 10–23. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2014.04.006>
- Crawford, J. R., & Henry, J. P. (2003). The Depression Anxiety Stress Scales (DASS): Normative data and latent structure in a large non-clinical sample. *British Journal of Clinical Psychology*, 42(2), 111–131. <https://doi.org/10.1348/014466503321903544>
- Crowe, S. (1998). The differential contribution of mental tracking, cognitive flexibility, visual search, and motor speed to performance on Parts A and B of the Trail Making Test. *Journal of Clinical Psychology*, 54, 585-591.
- Cruz-Neira, C., Sandin, D. J., Defanti, T. A., Kenyon, R. V., & Hart, J. C. (1992). *The CAVE: audio visual experience automatic virtual environment*.
- Cullen, W. (1803). A methodical system of nosology: translated from Latin by Dr Eldad Lewis. *MA: Cornelius Sturtevant*.

- Cumming, T. B., Marshall, R. S., & Lazar, R. M. (2013). Stroke, Cognitive Deficits, and Rehabilitation: Still an Incomplete Picture. *International Journal of Stroke*, 8(1), 38–45. <https://doi.org/10.1111/j.1747-4949.2012.00972.x>
- Cuthbert, B. N. (2020). The role of RDoC in future classification of mental disorders. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 22(1), 81–85. <https://doi.org/10.31887/dcns.2020.22.1/bcuthbert>
- Cuthbert, B. N., & Insel, T. R. (2013). Toward the future of psychiatric diagnosis: the seven pillars of RDoC. *BMC Medicine*, 11(1). <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-126>
- Damasio, A. R. (1998). Emotion in the perspective of an integrated nervous system. Published on the World Wide Web on 27 January 1998.1. *Brain Research Reviews*, 26(2–3), 83–86. [https://doi.org/10.1016/s0165-0173\(97\)00064-7](https://doi.org/10.1016/s0165-0173(97)00064-7)
- Daniels, K., Toth, J., & Jacoby, L. (2008). *The aging of executive functions*. In E. Bialystok & F. I. M. Craik (Eds.), *Lifespan cognition: Mechanisms of change* (pp. 96–111). New York: Oxford University Press.
- Davidson, R. J. (1992). Anterior cerebral asymmetry and the nature of emotion. *Brain and Cognition*, 20(1), 125–151. [https://doi.org/10.1016/0278-2626\(92\)90065-t](https://doi.org/10.1016/0278-2626(92)90065-t)
- Davidson, R. J. (1998). Anterior electrophysiological asymmetries, emotion, and depression: Conceptual and methodological conundrums. *Psychophysiology*, 35(5), 607–614. <https://doi.org/10.1017/s0048577298000134>
- Davidson, R. J., Pizzagalli, D. A., Nitschke, J. B., & Putnam, K. M. (2002). Depression: Perspectives from Affective Neuroscience. *Annual Review of Psychology*, 53(1), 545–574. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.53.100901.135148>
- De Nijs, P. F. A., Ferdinand, R. F., De Bruin, E. I., Dekker, M. C. J., Van Duijn, C. M., & Verhulst, D. C. (2004). Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): parents' judgment about school, teachers' judgment about home. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 13(5), 315–320. <https://doi.org/10.1007/s00787-004-0405-z>
- Dechant, M., Trimpl, S., Wolff, C., Mühlberger, A., & Shiban, E. (2017). Potential of virtual reality as a diagnostic tool for social anxiety: A pilot study. *Computers in Human Behavior*, 76, 128–134. <https://doi.org/10.1016/j.chb.2017.07.005>
- Degkwitz, R., Frowein, R., Kulenkampff, C., & Mohs, U. (1960). Über die Wirkungen des L-Dopa beim Menschen und deren Beeinflussung durch Reserpin, Chlorpromazin, Iproniazid und Vitamin B6. *Klinische Wochenschrift*, 38(3), 120–123. <https://doi.org/10.1007/bf02189076>
- Del Paso, G. a. R., Langewitz, W., Mulder, L. J., Van Roon, A. M., & Duschek, S. (2013). The utility of low frequency heart rate variability as an index of sympathetic cardiac tone: A review with emphasis on a reanalysis of previous studies. *Psychophysiology*, 50(5), 477–487. <https://doi.org/10.1111/psyp.12027>

- Deldin, P. J., Keller, J., Gergen, J. A., & Miller, G. E. (2000). Right-posterior face processing anomaly in depression. *Journal of Abnormal Psychology, 109*(1), 116–121. <https://doi.org/10.1037/0021-843x.109.1.116>
- Delgado, L. M., Vila, J., & Del Paso, G. a. R. (2014). Proneness to worry is negatively associated with blood pressure and baroreflex sensitivity: Further evidence of the blood pressure emotional dampening hypothesis. *Biological Psychology, 96*, 20–27. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2013.11.005>
- Dellazizzo, L., Potvin, S., Luigi, M., & Dumais, A. (2020). Evidence on Virtual Reality–Based Therapies for Psychiatric Disorders: Meta-Review of Meta-Analyses. *Journal of Medical Internet Research, 22*(8), e20889. <https://doi.org/10.2196/20889>
- Deppermann, S., Notzon, S., Kroczeck, A., Rosenbaum, D., Haeussinger, F. B., Diemer, J., Domschke, K., Fallgatter, A. J., Ehlis, A., & Zwanzger, P. (2016). Functional co-activation within the prefrontal cortex supports the maintenance of behavioural performance in fear-relevant situations before an iTBS modulated virtual reality challenge in participants with spider phobia. *Behavioural Brain Research, 307*, 208–217. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.03.028>
- Devinsky, O., Morrell, M. J., & Vogt, B. A. (1995). Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain, 118*(1), 279–306. <https://doi.org/10.1093/brain/118.1.279>
- Diamond, A. (2006). The Early Development of Executive Functions. In E. Bialystok & F. I. M. Craik (Eds.), *Lifespan cognition: Mechanisms of change* (pp. 70–95). Oxford University Press. (pp. 70–95). <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780195169539.003.0006>
- Diemer, J., Alpers, G. W., Peperkorn, H. M., Shiban, E., & Mühlberger, A. (2015). The impact of perception and presence on emotional reactions: a review of research in virtual reality. *Frontiers in Psychology, 6*. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.00026>
- Diemer, J., Lohkamp, N., Mühlberger, A., & Zwanzger, P. (2016). Fear and physiological arousal during a virtual height challenge—effects in patients with acrophobia and healthy controls. *Journal of Anxiety Disorders, 37*, 30–39. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2015.10.007>
- Disner, S. G., Beevers, C. G., Haigh, E. a. P., & Beck, A. T. (2011). Neural mechanisms of the cognitive model of depression. *Nature Reviews Neuroscience, 12*(8), 467–477. <https://doi.org/10.1038/nrn3027>
- Duncan, J. S., & Owen, A. M. (2000). Common regions of the human frontal lobe recruited by diverse cognitive demands. *Trends in Neurosciences, 23*(10), 475–483. [https://doi.org/10.1016/s0166-2236\(00\)01633-7](https://doi.org/10.1016/s0166-2236(00)01633-7)
- Duschek, S., Muckenthaler, M., Werner, N. S., & Del Paso, G. a. R. (2009). Relationships between features of autonomic cardiovascular control and cognitive performance. *Biological Psychology, 81*(2), 110–117. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2009.03.003>

- Egeland, J., Sundet, K., Rund, B. R., Asbjørnsen, A., Hugdahl, K., Landrø, N. I., Lund, A., Roness, A., & Stordal, K. I. (2003). Sensitivity and Specificity of Memory Dysfunction in Schizophrenia: A Comparison With Major Depression. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 25(1), 79–93. <https://doi.org/10.1076/jcen.25.1.79.13630>
- Eggermont, L. H. P., De Boer, K., Muller, M., Jaschke, A. C., Kamp, O., & Scherder, E. J. A. (2012). Cardiac disease and cognitive impairment: a systematic review. *Heart*, 98(18), 1334–1340. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2012-301682>
- Elliott, R. (2002). The neuropsychological profile in primary depression. In Cognitive Deficits in Brain Disorders, J. E. Harrison and O. A. M. London, *Martin Dunitz, P.* 370.
- Elliott, R., Sahakian, B. J., McKay, A., Herrod, J. J., Robbins, T. W., & Paykel, E. S. (1996). Neuropsychological impairments in unipolar depression: the influence of perceived failure on subsequent performance. *Psychological Medicine*, 26(5), 975–989. <https://doi.org/10.1017/s0033291700035303>
- Emmelkamp, P. M. G., Krijn, M., Hulsbosch, A., De Vries, S., Schuemie, M. J., & Van Der Mast, C. a. P. G. (2002). Virtual reality treatment versus exposure in vivo: a comparative evaluation in acrophobia. *Behaviour Research and Therapy*, 40(5), 509–516. [https://doi.org/10.1016/s0005-7967\(01\)00023-7](https://doi.org/10.1016/s0005-7967(01)00023-7)
- Emmelkamp, P. M., & Meyerbröker, K. (2021). Virtual reality therapy in mental health. *Annual Review of Clinical Psychology*, 17, 495-519.
- Englund, C., Olofsson, A., & Price, L. L. (2017). Teaching with technology in higher education: understanding conceptual change and development in practice. *Higher Education Research and Development*, 36(1), 73–87. <https://doi.org/10.1080/07294360.2016.1171300>
- Ewing, D. J., Campbell, I. G., & Clarke, B. F. (1976). Mortality in diabetic autonomic neuropathy. *The Lancet*, 1(7960), 601–603. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(76\)90413-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(76)90413-x)
- Fangmann, P., Assion, H., Juckel, G., González, C. Á., & López-Muñoz, F. (2008). Half a Century of Antidepressant Drugs. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 28(1), 1–4. <https://doi.org/10.1097/jcp.0b013e3181627b60>
- Fava, M., Hwang, I., Rush, A. J., Simpson, N., Walters, E. E., & Kessler, R. C. (2010). The importance of irritability as a symptom of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication. *Molecular Psychiatry*, 15(8), 856-867.
- Feder, S., Sundermann, B., Wersching, H., Teuber, A., Kugel, H., Teismann, H., Heindel, W., Berger, K., & Pfleiderer, B. (2017). Sample heterogeneity in unipolar depression as assessed by functional connectivity analyses is dominated by general disease effects. *Journal of Affective Disorders*, 222, 79–87. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.06.055>

- Ferrer-García, M., & Gutierrez-Maldonado, J. (2011). Virtual reality exposure in patients with eating disorders: influence of symptom severity and presence. *Annual Review of Cybertherapy and Telemedicine*, 80-85.
- Ferrer-García, M., Gutiérrez-Maldonado, J., Caqueo-Úrizar, A., & Moreno, E. (2009). The Validity of Virtual Environments for Eliciting Emotional Responses in Patients With Eating Disorders and in Controls. *Behavior Modification*, 33(6), 830–854.
<https://doi.org/10.1177/0145445509348056>
- Ferrer-García, M., Gutiérrez-Maldonado, J., Pla-Sanjuanelo, J., Vilalta-Abella, F., Riva, G., Clerici, M., Ribas-Sabaté, J., Andreu-Gracia, A., Fernández-Aranda, F., Forcano, L., Riesco, N., Sánchez, I., Escandón-Nagel, N., Gomez-Tricio, O., Tena, V., & Dakanalis, A. (2017). A Randomised Controlled Comparison of Second-Level Treatment Approaches for Treatment-Resistant Adults with Bulimia Nervosa and Binge Eating Disorder: Assessing the Benefits of Virtual Reality Cue Exposure Therapy. *European Eating Disorders Review*, 25(6), 479–490.
<https://doi.org/10.1002/erv.2538>
- Ferrer-García, M., Pla-Sanjuanelo, J., Dakanalis, A., Vilalta-Abella, F., Riva, G., Fernández-Aranda, F., Forcano, L., Riesco, N., Sánchez, I., Clerici, M., Ribas-Sabaté, J., Andreu-Gracia, A., Escandón-Nagel, N., Gomez-Tricio, O., Tena, V., & Gutiérrez-Maldonado, J. (2019). A Randomized Trial of Virtual Reality-Based Cue Exposure Second-Level Therapy and Cognitive Behavior Second-Level Therapy for Bulimia Nervosa and Binge-Eating Disorder: Outcome at Six-Month Followup. *Cyberpsychology, Behavior, and Social Networking*, 22(1), 60–68.
<https://doi.org/10.1089/cyber.2017.0675>
- Filion, D. L., Dawson, M. E., & Schell, A. M. (1998). The psychological significance of human startle eyeblink modification: a review. *Biological Psychology*, 47(1), 1–43.
[https://doi.org/10.1016/s0301-0511\(97\)00020-3](https://doi.org/10.1016/s0301-0511(97)00020-3)
- Fisher, S., Abdullah, A. E., Charvin, I., Da Fonseca, D., & Bat-Pitault, F. (2020). Comparison of body image evaluation by virtual reality and paper-based figure rating scales in adolescents with anorexia nervosa: retrospective study. *Eating and Weight Disorders-studies on Anorexia Bulimia and Obesity*, 25(3), 735–743.
<https://doi.org/10.1007/s40519-019-00680-1>
- Fisher, S. M., McGreevy, M., Humphries, J., & Robinett, W. (1987). *Virtual environment display system*. <https://doi.org/10.1145/319120.319127>
- Fitzgerald, P. B., Laird, A. R., Maller, J. J., & Daskalakis, Z. J. (2008). A meta-analytic study of changes in brain activation in depression. *Human Brain Mapping*, 29(6), 683–695.
<https://doi.org/10.1002/hbm.20426>
- Fitzgerald, P. B., Srithiran, A., Benitez, J., Daskalakis, Z. J., Oxley, T. J., Kulkarni, J., & Egan, G. F. (2008). An fMRI study of prefrontal brain activation during multiple tasks in patients with major depressive disorder. *Human Brain Mapping*, 29(4), 490–501.
<https://doi.org/10.1002/hbm.20414>

- Flint, A., Black, S. E., Campbell-Taylor, I., Gailey, G. F., & Levinton, C. M. (1993). Abnormal speech articulation, psychomotor retardation, and subcortical dysfunction in major depression. *Journal of Psychiatric Research*, 27(3), 309–319. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(93\)90041-y](https://doi.org/10.1016/0022-3956(93)90041-y)
- Fodor, L. A., Coteș, C. D., Cuijpers, P., Szamoskozi, Ș., David, D., & Cristea, I. A. (2018). The effectiveness of virtual reality based interventions for symptoms of anxiety and depression: A meta-analysis. *Scientific Reports*, 8(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-018-28113-6>
- Freedland, K. E., Rich, M. W., Skala, J. A., Carney, R. M., Messerli, F. H., & Jaffe, A. S. (2003). Prevalence of Depression in Hospitalized Patients With Congestive Heart Failure. *Psychosomatic Medicine*, 65(1), 119–128. <https://doi.org/10.1097/01.psy.0000038938.67401.85>
- Freeman, D. (2008). Studying and Treating Schizophrenia Using Virtual Reality: A New Paradigm. *Europe PMC (PubMed Central)*, 34(4), 605–610. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn020>
- Freeman, D., Reeve, S. W., Robinson, A., Ehlers, A., Clark, D., Spanlang, B., & Slater, M. (2017). Virtual reality in the assessment, understanding, and treatment of mental health disorders. *Psychological Medicine*, 47(14), 2393–2400. <https://doi.org/10.1017/s003329171700040x>
- Friedman, N. P., Miyake, A., Corley, R. P., Young, S., DeFries, J. C., & Hewitt, J. K. (2006). Not All Executive Functions Are Related to Intelligence. *Psychological Science*, 17(2), 172–179. <https://doi.org/10.1111/j.1467-9280.2006.01681.x>
- Friedman, N. P., Miyake, A., Young, S., DeFries, J. C., Corley, R. P., & Hewitt, J. K. (2008). Individual differences in executive functions are almost entirely genetic in origin. *Journal of Experimental Psychology*, 137(2), 201–225. <https://doi.org/10.1037/0096-3445.137.2.201>
- Friston, K. J. (2010). The free-energy principle: a unified brain theory? *Nature Reviews Neuroscience*, 11(2), 127–138. <https://doi.org/10.1038/nrn2787>
- Friston, K. J. (2012). Embodied inference and spatial cognition. *Cognitive Processing*, 13(S1), 171–177. <https://doi.org/10.1007/s10339-012-0519-z>
- Fuchs, H., & Bishop, G. (1992). Research Directions in Virtual Environments. *Chapel Hill, NC: University of North Carolina at Chapel Hill*.
- Gabella, G. (2001). Autonomic Nervous System. *eLS*. <https://doi.org/10.1038/npg.els.0000081>
- Gaddum, J. H. (1963). Chemical Transmission in the Central Nervous System. In *Columbia University Press eBooks* (pp. 165–190). <https://doi.org/10.7312/fren91252-009>
- Gallagher, A. G., Ritter, E. M., Champion, H. R., Higgins, G. A., Fried, M. P., Moses, G. R., Smith, C., & Satava, R. M. (2005). Virtual Reality Simulation for the Operating

Room. *Annals of Surgery*, 241(2), 364–372.
<https://doi.org/10.1097/01.sla.0000151982.85062.80>

- Garavan, H., Ross, T., & Stein, E. A. (1999). Right hemispheric dominance of inhibitory control: An event-related functional MRI study. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 96(14), 8301–8306.
<https://doi.org/10.1073/pnas.96.14.8301>
- Gaudino, E. A., Geisler, M. W., & Squires, N. K. (1995). Construct validity in the trail making test: What makes part B harder? *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 17(4), 529–535. <https://doi.org/10.1080/01688639508405143>
- Gibbons, C. H. (2019). Basics of autonomic nervous system function. In *Handbook of Clinical Neurology* (pp. 407–418). Elsevier BV. <https://doi.org/10.1016/b978-0-444-64032-1.00027-8>
- Gigante, M. A. (1993). Virtual Reality: Definitions, History and Applications. In *Elsevier eBooks* (pp. 3–14). <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-227748-1.50009-3>
- Glassman, A. H. (2007). Depression and cardiovascular comorbidity. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 9(1), 9–17. <https://doi.org/10.31887/dcms.2007.9.1/ahglassman>
- Gohier, B., Ferracci, L., Surguladze, S., Lawrence, E., El-Hage, W., Kefi, M. K., Allain, P., Garré, J., & Gall, D. L. (2009). Cognitive inhibition and working memory in unipolar depression. *Journal of Affective Disorders*, 116(1–2), 100–105.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.10.028>
- Gold, P. W., & Chrousos, G. P. (2002). Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: high vs low CRH/NE states. *Molecular Psychiatry*, 7(3), 254–275. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001032>
- Goldberg, D. E. (2011). The heterogeneity of “major depression.” *World Psychiatry*, 10(3), 226–228. <https://doi.org/10.1002/j.2051-5545.2011.tb00061.x>
- Goldman, L. S., Nielsen, N. H., & Champion, H. C. (1999). Awareness, diagnosis, and treatment of depression. *Journal of General Internal Medicine*, 14(9), 569–580.
<https://doi.org/10.1046/j.1525-1497.1999.03478.x>
- Goldman-Rakic, P. S. (1996). The prefrontal landscape: implications of functional architecture for understanding human mentation and the central executive. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*, 351(1346), 1445–1453.
<https://doi.org/10.1098/rstb.1996.0129>
- Gorini, A., Griez, E., Petrova, A., & Riva, G. (2010). Assessment of the emotional responses produced by exposure to real food, virtual food and photographs of food in patients affected by eating disorders. *Annals of General Psychiatry*, 9(1).
<https://doi.org/10.1186/1744-859x-9-30>

- Gottesman, I. I., & Gould, T. D. (2003). The Endophenotype Concept in Psychiatry: Etymology and Strategic Intentions. *American Journal of Psychiatry*, *160*(4), 636–645. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.4.636>
- Grant, D. M., & Berg, E. A. (1948). A behavioral analysis of degree of reinforcement and ease of shifting to new responses in a Weigl-type card-sorting problem. *Journal of Experimental Psychology*, *38*(4), 404–411. <https://doi.org/10.1037/h0059831>
- Grant, M. M., Thase, M. E., & Sweeney, J. A. (2001). Cognitive disturbance in outpatient depressed younger adults: evidence of modest impairment. *Biological Psychiatry*, *50*(1), 35–43. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(00\)01072-6](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(00)01072-6)
- Gray, J. A. (1994). *Framework for a taxonomy of psychiatric disorder*. In Van Goozen SHM, Van de Poll NE, Sergeant JA, editors. *Emotions: Essays on Emotion Theory*. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum, pp 29–59.
- Greimel, E., Trinkl, M., Bartling, J., Bakos, S., Grossheinrich, N., & Schulte-Körne, G. (2015). Auditory selective attention in adolescents with major depression: An event-related potential study. *Journal of Affective Disorders*, *172*, 445–452. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.10.022>
- Gromer, D., Madeira, O., Gast, P., Nehfischer, M., Jost, M., Müller, M., Mühlberger, A., & Emmelkamp, P. M. G. (2018). Height Simulation in a Virtual Reality CAVE System: Validity of Fear Responses and Effects of an Immersion Manipulation. *Frontiers in Human Neuroscience*, *12*. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2018.00372>
- Guislain, J. (1852). *Leçons orales sur les phrénopathies, ou traité théorique et pratique des maladies mentales [Oral lessons on the phrenopathies, or theoretical and practical treaty on mental disorders]*. Ghent, Belgium: Hebbelynck.
- Guitard, T., Bouchard, S., Bélanger, C., & Berthiaume, M. (2019). Exposure to a Standardized Catastrophic Scenario in Virtual Reality or a Personalized Scenario in Imagination for Generalized Anxiety Disorder. *Journal of Clinical Medicine*, *8*(3), 309. <https://doi.org/10.3390/jcm8030309>
- Gunzler, D. D., Sehgal, A. R., Kauffman, K., Davey, C. H., Dolata, J., Figueroa, M. E., Huml, A. M., Pencak, J., & Sajatovic, M. (2020). Identify depressive phenotypes by applying RDOC domains to the PHQ-9. *Psychiatry Research-neuroimaging*. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.112872>
- Hainsworth, R. (1995). The control and physiological importance of heart rate, in *Heart Rate Variability*, eds M. Malik and A. J. Camm. *Armonk, NY: Futura Publishing Company, Inc.*, 3-19.
- Hammar, Å., & Årdal, G. (2009). Cognitive functioning in major depression – a summary. *Frontiers in Human Neuroscience*, *3*. <https://doi.org/10.3389/neuro.09.026.2009>
- Hammar, Å., Lund, A., & Hugdahl, K. (2003). Selective impairment in effortful information processing in major depression. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *9*(6), 954–959. <https://doi.org/10.1017/s1355617703960152>

- Hamon, M., & Blier, P. (2013). Monoamine neurocircuitry in depression and strategies for new treatments. *Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry*, *45*, 54–63. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2013.04.009>
- Hansen, A. L., Johnsen, B. H., & Thayer, J. F. (2003). Vagal Influence on working memory and attention. *International Journal of Psychophysiology* *48*, 263–274.
- Hansen, A. L., Johnsen, B. H., Sollers, J. J., Stenvik, K., & Thayer, J. F. (2004). Heart rate variability and its relation to prefrontal cognitive function: the effects of training and detraining. *European Journal of Applied Physiology*, *93*(3), 263–272. <https://doi.org/10.1007/s00421-004-1208-0>
- Hansen, A. L., Johnsen, B. H., Thornton, D. J., Waage, L., & Thayer, J. F. (2007). Facets of Psychopathy, Heart Rate Variability and Cognitive Function. *Journal of Personality Disorders*, *21*(5), 568–582. <https://doi.org/10.1521/pedi.2007.21.5.568>
- Harmon-Jones, E., Gable, P. A., & Peterson, C. K. (2010). The role of asymmetric frontal cortical activity in emotion-related phenomena: A review and update. *Biological Psychology*, *84*(3), 451–462. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2009.08.010>
- Harvey, P., Bastard, G. L., Pochon, J., Levy, R., Allilaire, J., Dubois, B., & P, F. (2004). Executive functions and updating of the contents of working memory in unipolar depression. *Journal of Psychiatric Research*, *38*(6), 567–576. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2004.03.003>
- Harvey, P., Fossati, P., Pochon, J., Levy, R. H., Lebastard, G., Lehericy, S., Allilaire, J., & Dubois, B. (2005). Cognitive control and brain resources in major depression: An fMRI study using the n-back task. *NeuroImage*, *26*(3), 860–869. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.02.048>
- Hasler, G., & Northoff, G. (2011). Discovering imaging endophenotypes for major depression. *Molecular Psychiatry*, *16*(6), 604–619. <https://doi.org/10.1038/mp.2011.23>
- Hedden, T., & Yoon, C. (2006). Individual differences in executive processing predict susceptibility to interference in verbal working memory. *Neuropsychology (Journal)*, *20*(5), 511–528. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.20.5.511>
- Heeter, C. (1992). Being There: The subjective experience of presence. *Presence*, *1*(2), 262–271.
- Hegerl, U., Wilk, K., Olbrich, S., Schoenknecht, P., & Sander, C. (2012). Hyperstable regulation of vigilance in patients with major depressive disorder. *World Journal of Biological Psychiatry*, *13*(6), 436–446. <https://doi.org/10.3109/15622975.2011.579164>
- Heilig, M. (1962). Sensorama simulator. *U.S. Patent No - 3, 870. Virginia: United States Patent And Trade Office.*

- Henriques, J. B., & Davidson, R. J. (1991). Left frontal hypoactivation in depression. *Journal of Abnormal Psychology, 100*(4), 535–545. <https://doi.org/10.1037/0021-843x.100.4.535>
- Henry, J. P., & Crawford, J. R. (2005). A Meta-Analytic Review of Verbal Fluency Deficits in Depression. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 27*(1), 78–101. <https://doi.org/10.1080/138033990513654>
- Herrmann, L. L., Goodwin, G. M., & Ebmeier, K. P. (2007). The cognitive neuropsychology of depression in the elderly. *Psychological Medicine, 37*(12), 1693–1702. <https://doi.org/10.1017/s0033291707001134>
- Hirschfeld, R. M. (2000). History and evolution of the monoamine hypothesis of depression. *Journal of Clinical Psychiatry, 61*(6), 4–6.
- Hirshbein, L. D. (2009). *American melancholy: Constructions of depression in the twentieth century*. New Brunswick, NJ: Rutgers University Press.
- Hitch, G. J. (2006). Working Memory in Children: A Cognitive Approach. In *Oxford University Press eBooks* (pp. 112–127). <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780195169539.003.0008>
- Hodge, J. G., Balaam, M., Hastings, S., & Morrissey, K. (2018). *Exploring the Design of Tailored Virtual Reality Experiences for People with Dementia*. <https://doi.org/10.1145/3173574.3174088>
- Hoffmann, A., Ettinger, U., Del Paso, G. a. R., & Duschek, S. (2017). Executive function and cardiac autonomic regulation in depressive disorders. *Brain and Cognition, 118*, 108–117. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2017.08.003>
- Holmes, A. B., & Wellman, C. L. (2009). Stress-induced prefrontal reorganization and executive dysfunction in rodents. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 33*(6), 773–783. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2008.11.005>
- Hommel, B., & Steenbergen, L. (2017). High vagally mediated resting-state heart rate variability is associated with superior action cascading. *Neuropsychologia, 106*, 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2017.08.030>
- Hon, E. H., & Lee, S. T. (1950). Electronic evaluation of the fetal heart rate. VIII. patterns preceding fetal death, further observations. *Am. J. Obstet. Gynecol. 87*, 814–826. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(58\)90707-5](https://doi.org/10.1016/0002-9378(58)90707-5)
- Hort, J., Laczó, J., Vyhnalek, M., Bojar, M., Bures, J., & Vlcek, K. (2007). Spatial navigation deficit in amnesic mild cognitive impairment. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 104*(10), 4042–4047. <https://doi.org/10.1073/pnas.0611314104>
- Huang, E., & Huang, Y. (2013). Interactivity and identification influences on virtual shopping. *International Journal of Electronic Commerce Studies, 4*(2), 305–312. <https://doi.org/10.7903/ijecs.1123>

- Hugdahl, K., Westerhausen, R., Alho, K., Medvedev, S., Laine, M., & Hämäläinen, H. (2009). Attention and cognitive control: Unfolding the dichotic listening story. *Scandinavian Journal of Psychology*, *50*(1), 11–22. <https://doi.org/10.1111/j.1467-9450.2008.00676.x>
- Hyde, C. L., Nagle, M. W., Tian, C., Chen, X., Paciga, S. A., Wendland, J. R., Tung, J. Y., Hinds, D. A., Perlis, R. H., & Winslow, A. R. (2016). Identification of 15 genetic loci associated with risk of major depression in individuals of European descent. *Nature Genetics*, *48*(9), 1031–1036. <https://doi.org/10.1038/ng.3623>
- Ingjaldsson, J. T., Laberg, J. C., & Thayer, J. F. (2003). Reduced heart rate variability in chronic alcohol abuse: relationship with negative mood, chronic thought suppression, and compulsive drinking. *Biological Psychiatry*, *54*(12), 1427–1436. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(02\)01926-1](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(02)01926-1)
- Inhelder, B., & Piaget, J. (1964). The early growth of logic in the child: Classification and seriation (E.A. Lunzer and D. Peper, Trans). *New York: Harper & Row, Publishers.*
- Insel, T. R. (2008). Assessing the Economic Costs of Serious Mental Illness. *American Journal of Psychiatry*, *165*(6), 663–665. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.08030366>
- Insel, T. R. (2014). The NIMH Research Domain Criteria (RDoC) Project: Precision Medicine for Psychiatry. *American Journal of Psychiatry*, *171*(4), 395–397. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.14020138>
- Jackson, S. W. (1986). *Melancholia and Depression: From Hippocratic Times to Modern Times.* *New Haven, CT: Yale University Press.* <https://doi.org/10.2307/j.ctt1xp3stn>
- Jacques, S., & Marcovitch, S. (2010). Development of Executive Function across the Life Span. *The Handbook of Life-span Development, Vol. 1. Cognition, Biology, and Methods (Pp. 431–466).* *John Wiley & Sons.* <https://doi.org/10.1002/9780470880166.hlsd001013>
- Jacques, S., & Zelazo, P. D. (2005). On the possible roots of cognitive flexibility. *In B. D. Homer & C. S. Tamis-LeMonda (Eds.), the Development of Social Understanding and Communication (Pp. 53–81).* *Mahwah, NJ: Erlbaum.*
- Jaeger, J., Berns, S., Uzelac, S. M., & Davis-Conway, S. (2006). Neurocognitive deficits and disability in major depressive disorder. *Psychiatry Research-neuroimaging*, *145*(1), 39–48. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2005.11.011>
- Jahn, F. S., Skovbye, M., Obenhausen, K., Jespersen, A. M., & Miskowiak, K. W. (2021). Cognitive training with fully immersive virtual reality in patients with neurological and psychiatric disorders: A systematic review of randomized controlled trials. *Psychiatry Research*, *300*, 113928. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2021.113928>

- Jäncke, L., Mérillat, S., Liem, F., & Hänggi, J. (2015). Brain size, sex, and the aging brain. *Human Brain Mapping, 36*(1), 150–169. <https://doi.org/10.1002/hbm.22619>
- Jansari, A., Devlin, A., Agnew, R., Akesson, K., Murphy, L., & Leadbetter, T. (2014). Ecological Assessment of Executive Functions: A New Virtual Reality Paradigm. *Brain Impairment, 15*(2), 71–87. <https://doi.org/10.1017/brimp.2014.14>
- Jin, R., Pilozzi, A., & Huang, X. (2020). Current Cognition Tests, Potential Virtual Reality Applications, and Serious Games in Cognitive Assessment and Non-Pharmacological Therapy for Neurocognitive Disorders. *Journal of Clinical Medicine, 9*(10), 3287. <https://doi.org/10.3390/jcm9103287>
- Johnsen, B. H., Thayer, J. F., Laberg, J. C., Wormnes, B., Raadal, M., Skaret, E., Kvale, G., & Berg, E. (2003). Attentional and physiological characteristics of patients with dental anxiety. *Journal of Anxiety Disorders, 17*(1), 75–87. [https://doi.org/10.1016/s0887-6185\(02\)00178-0](https://doi.org/10.1016/s0887-6185(02)00178-0)
- Joormann, J., & Gotlib, I. H. (2010). Emotion regulation in depression: Relation to cognitive inhibition. *Cognition & Emotion, 24*(2), 281–298. <https://doi.org/10.1080/02699930903407948>
- Joormann, J., & Stanton, C. H. (2016). Examining emotion regulation in depression: A review and future directions. *Behaviour Research and Therapy, 86*, 35–49. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2016.07.007>
- Junkkila, J., Oja, S. S., Laine, M., & Karrasch, M. (2012). Applicability of the CANTAB-PAL Computerized Memory Test in Identifying Amnesic Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders, 34*(2), 83–89. <https://doi.org/10.1159/000342116>
- Kampmann, I. L., Emmelkamp, P. M. G., & Morina, N. (2016). Meta-analysis of technology-assisted interventions for social anxiety disorder. *Journal of Anxiety Disorders, 42*, 71–84. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2016.06.007>
- Kampmann, I. L., Emmelkamp, P. M. G., & Morina, N. (2018). Self-report questionnaires, behavioral assessment tasks, and an implicit behavior measure: do they predict social anxiety in everyday life? *PeerJ, 6*, e5441. <https://doi.org/10.7717/peerj.5441>
- Karim, J., Weisz, R., & Rehman, S. U. (2011). International positive and negative affect schedule short-form (I-PANAS-SF): Testing for factorial invariance across cultures. *Procedia - Social and Behavioral Sciences, 15*, 2016–2022. <https://doi.org/10.1016/j.sbspro.2011.04.046>
- Katon, W., & Schulberg, H. C. (1992). Epidemiology of depression in primary care. *General Hospital Psychiatry, 14*(4), 237–247. [https://doi.org/10.1016/0163-8343\(92\)90094-q](https://doi.org/10.1016/0163-8343(92)90094-q)
- Kaustio, O., Partanen, J., Valkonen-Korhonen, M., Viinamäki, H., & Lehtonen, J. (2002). Affective and psychotic symptoms relate to different types of P300 alteration in depressive disorder. *Journal of Affective Disorders, 71*(1–3), 43–50. [https://doi.org/10.1016/s0165-0327\(01\)00410-4](https://doi.org/10.1016/s0165-0327(01)00410-4)

- Kemp, A. H., Benito, L. P., Quintana, D., Clark, C. R., McFarlane, A. C., Mayur, P., Harris, A., Boyce, P., & Williams, L. M. (2010). Impact of depression heterogeneity on attention: An auditory oddball event related potential study. *Journal of Affective Disorders, 123*(1–3), 202–207. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.08.010>
- Kemp, A. H., & Felmingham, K. L. (2008). The psychology and neuroscience of depression and anxiety: Towards an integrative model of emotion disorders. *Psychology and Neuroscience, 1*(2), 177–181. <https://doi.org/10.3922/j.psns.2008.2.010>
- Kemp, A. H., Quintana, D., Felmingham, K. L., Matthews, S., & Jelinek, H. F. (2012). Depression, Comorbid Anxiety Disorders, and Heart Rate Variability in Physically Healthy, Unmedicated Patients: Implications for Cardiovascular Risk. *PloS One, 7*(2), E30777, 7(2), e30777. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030777>
- Kendler, K. S. (2016). The Phenomenology of Major Depression and the Representativeness and Nature of DSM Criteria. *American Journal of Psychiatry, 173*(8), 771–780. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.15121509>
- Kendler, K. S. (2020). The Origin of Our Modern Concept of Depression—The History of Melancholia From 1780-1880. *JAMA Psychiatry, 77*(8), 863. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.4709>
- Kennedy, N., Foy, K. C., Sherazi, R., McDonough, M. A., & McKeon, P. O. (2007). Long-term social functioning after depression treated by psychiatrists: a review. *Bipolar Disorders, 9*(1–2), 25–37. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2007.00326.x>
- Kennedy, R. S., Berbaum, K. S., & Drexler, J. (1994). Methodological and measurement issues for identification of engineering features contributing to virtual reality sickness. *Paper Presented at: Image 7 Conference. Tucson, AZ.*
- Kessing, L. V., Andersen, E. W., & Andersen, P. K. (2000). Predictors of recurrence in affective disorder — analyses accounting for individual heterogeneity. *Journal of Affective Disorders, 57*(1–3), 139–145. [https://doi.org/10.1016/s0165-0327\(99\)00080-4](https://doi.org/10.1016/s0165-0327(99)00080-4)
- Kessing, L. V., Andersen, P. K., & Mortensen, P. B. (1998). Predictors of recurrence in affective disorder. *Journal of Affective Disorders, 49*(2), 101–108. [https://doi.org/10.1016/s0165-0327\(97\)00163-8](https://doi.org/10.1016/s0165-0327(97)00163-8)
- Kessler, R. C., Amminger, G. P., Aguilar-Gaxiola, S., Alonso, J. A., Lee, S., & Üstün, T. B. (2007). Age of onset of mental disorders: a review of recent literature. *Current Opinion in Psychiatry, 20*(4), 359–364. <https://doi.org/10.1097/yco.0b013e32816ebc8c>
- Kessler, R. C., Berglund, P. A., Foster, C. L., Saunders, W. B., Stang, P. E., & Walters, E. E. (1997). Social consequences of psychiatric disorders, II: Teenage parenthood. *Am. J. Psychiatry 154:1405–11.*

- Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Merikangas, K. R., & Walters, E. E. (1980). Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorder in the national comorbidity survey replication. *Arch. Gen. Psychiatry* 62, 593–768.
- Kessler, R. C., & Bromet, E. J. (2013). The epidemiology of depression across cultures. *Annual Review of Public Health*, 34, 119-138.
- Kessler, R. C., & Walters, E. E. (1977).). Epidemiology of DSM-III-R major depression and minor depression among adolescents and young adults in the National Comorbidity Survey. *Depress. Anxiety* 7, 3–14.
- Kessler, R., Nelson, C., McGonagle, K. A., Liu, J. B., Swartz, M. A., & Blazer, D. G. (1996). Comorbidity of DSM-III-R Major Depressive Disorder in the General Population: Results from the US National Comorbidity Survey. *British Journal of Psychiatry*, 168(S30), 17–30. <https://doi.org/10.1192/s0007125000298371>
- Kim, D. W., Lipsitz, L. A., Ferrucci, L., Varadhan, R., Guralnik, J. M., Carlson, M. C., Fleisher, L. A., Fried, L. P., & Chaves, P. H. (2006). Association Between Reduced Heart Rate Variability and Cognitive Impairment in Older Disabled Women in the Community: Women’s Health and Aging Study I. *Journal of the American Geriatrics Society*, 54(11), 1751–1757. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2006.00940.x>
- Kirchner, W. K. (1958). Age differences in short-term retention of rapidly changing information. *Journal of Experimental Psychology*, 55(4), 352–358. <https://doi.org/10.1037/h0043688>
- Kirsch, N. L., Levine, S. P., Lajiness-O’neill, R., & Schnyder, M. (1992). Computer-assisted interactive task guidance: Facilitating the performance of a simulated vocational task. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*, 7:3.
- Kleiger, R. E., Stein, P. K., & Bigger, J. T. (2005). Heart Rate Variability: Measurement and Clinical Utility. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*, 10(1), 88–101. <https://doi.org/10.1111/j.1542-474x.2005.10101.x>
- Knott, V., Mahoney, C., Kennedy, S. H., & Evans, K. E. (2001). EEG power, frequency, asymmetry and coherence in male depression. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 106(2), 123–140. [https://doi.org/10.1016/s0925-4927\(00\)00080-9](https://doi.org/10.1016/s0925-4927(00)00080-9)
- Kolb, B., & Wishaw, Q. (1990). *Fundamentals of neuropsychology* (3rd ed.). W.H. Freeman: New York.
- Koo, P. C., Berger, C., Kronenberg, G., Bartz, J., Wybitul, P., Reis, O., & Hoepfner, J. (2019). Combined cognitive, psychomotor and electrophysiological biomarkers in major depressive disorder. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 269(7), 823–832. <https://doi.org/10.1007/s00406-018-0952-9>
- Kothgassner, O. D., Felnhöfer, A., Hlavacs, H., Beutl, L., Palme, R., Kryspin-Exner, I., & Glenk, L. M. (2016). Salivary cortisol and cardiovascular reactivity to a public speaking task in a virtual and real-life environment. *Computers in Human Behavior*, 62, 124–135. <https://doi.org/10.1016/j.chb.2016.03.081>

- Kraepelin, E. (1883). *Compendium der Psychiatrie: Zum Gebrauche für Studirende und Aerzte*. Abel.
- Krafft-Ebing, R. V. (1874). *Die Melancholie: Eine Klinische Studi*. Erlangen: Verlag Von Ferdinand.
- Krafft-Ebing, R. V. (1903). *Text-Book of Insanity: Based on Clinical Observations (for Practitioners and Students of Medicine)*. F.A. Davis Company: Philadelphia, PA.
- Krieger, T., Hermann, H., Zimmermann, J., & Holtforth, M. G. (2015). Associations of self-compassion and global self-esteem with positive and negative affect and stress reactivity in daily life: Findings from a smart phone study. *Personality and Individual Differences*, 87, 288–292. <https://doi.org/10.1016/j.paid.2015.08.009>
- Krijn, M., Emmelkamp, P. M. G., Ólafsson, R. P., Schuemie, M. J., & Van Der Mast, C. (2007). Do Self-Statements Enhance the Effectiveness of Virtual Reality Exposure Therapy? A Comparative Evaluation in Acrophobia. *Cyberpsychology & Behavior*, 10(3), 362–370. <https://doi.org/10.1089/cpb.2006.9943>
- Kroenke, K., Spitzer, R. L., & Williams, J. B. (2001). The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *Journal of General Internal Medicine*, 16(9), 606–613.
- Kuntze, M. F., Stoermer, R., Mager, R., Roessler, A., Mueller-Spahn, F., & Bullinger, A. H. (2001). Immersive Virtual Environments in Cue Exposure. *Cyberpsychology & Behavior*, 4(4), 497–501. <https://doi.org/10.1089/109493101750527051>
- Landrø, N. I., Stiles, T. C., & Sletvold, H. (2001). Neuropsychological function in nonpsychotic unipolar major depression. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 14(4), 233–240.
- Lane, R. D., McRae, K., Reiman, E. M., Chen, K., Ahern, G. L., & Thayer, J. F. (2009). Neural correlates of heart rate variability during emotion. *NeuroImage*, 44(1), 213–222. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.07.056>
- Lang, P., Bradley, M. M., & Cuthbert, B. N. (1998). Emotion, motivation, and anxiety: brain mechanisms and psychophysiology. *Biological Psychiatry*, 44(12), 1248–1263. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(98\)00275-3](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(98)00275-3)
- Lange, B., & Emmelkamp, P. M. G. (2019). Social anxiety changes the way we move—A social approach-avoidance task in a virtual reality CAVE system. *PLOS ONE*, 14(12), e0226805. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226805>
- Langer, P., Jurák, P., Vondra, V., Halamek, J., Mešťaník, M., Tonhajzerova, I., Viscor, I., Soukup, L., Matejkova, M., Závodná, E., & Leinveber, P. (2018). Respiratory-Induced Hemodynamic Changes Measured by Whole-Body Multichannel Impedance Plethysmography. *Physiological Research*. <https://doi.org/10.33549/physiolres.933778>

- Latta, J. N., & Oberg, D. J. (1994). A conceptual virtual reality model. *IEEE Computer Graphics and Applications*, *14*(1), 23-29.
- LeDoux, J. (2007). The amygdala. *Curr Biol* *17* (20): R868–R874.
- Lee, G. (2016). Effects of Virtual Reality Exercise Program on Balance, Emotion and Quality of Life in Patients with Cognitive Decline. *The Journal of Korean Physical Therapy*. <https://doi.org/10.18857/jkpt.2016.28.6.355>
- Lee, J., Ku, J., Kim, K., Kim, B. J., Kim, I. Y., Yang, B., Kim, S. H., Wiederhold, B. K., Wiederhold, M. D., Park, D. I., Lim, Y., & Kim, S. Y. (2003). Experimental Application of Virtual Reality for Nicotine Craving through Cue Exposure. *Cyberpsychology & Behavior*, *6*(3), 275–280. <https://doi.org/10.1089/109493103322011560>
- Lee, J. Y., Kho, S., Yoo, H. B., Park, S., Choi, J., Kwon, J. S., Cha, K. R., & Jung, H. (2014). Spatial memory impairments in amnesic mild cognitive impairment in a virtual radial arm maze. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, *6*(5), 653. <https://doi.org/10.2147/ndt.s58185>
- Lee, R. S., Hermens, D. F., Porter, M. A., & Hodge, A. (2012). A meta-analysis of cognitive deficits in first-episode Major Depressive Disorder. *Journal of Affective Disorders*, *140*(2), 113–124. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.10.023>
- Leventhal, A. M., Pettit, J. W., & Lewinsohn, P. M. (2008). Characterizing major depression phenotypes by presence and type of psychomotor disturbance in adolescents and young adults. *Depression and Anxiety*, *25*(7), 575–592. <https://doi.org/10.1002/da.20328>
- Levis, B., Benedetti, A., & Thombs, B. D. (2019). Accuracy of Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) for screening to detect major depression: individual participant data meta-analysis. *BMJ*, *11476*. <https://doi.org/10.1136/bmj.11476>
- Li, X. (2014). *Study on the executive function of attention in depression patients based on SPECT technology*. PubMed Central (PMC). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4057870/>
- Li, Z., Zhao, L., Gong, J., Chen, C., & Miao, D. (2010). Event-related potential based evidence of cognitive dysfunction in patients during the first episode of depression using a novelty oddball task. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *182*(1), 58–66. <https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2010.02.005>
- Licht, C. M., De Geus, E. J. C., Zitman, F. G., Hoogendijk, W. J., Van Dyck, R., & Penninx, B. W. (2008). Association Between Major Depressive Disorder and Heart Rate Variability in the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *Archives of General Psychiatry*, *65*(12), 1358. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.65.12.1358>
- Lindh, B., & Hökfelt, T. (1990). Chapter 20 Structural and functional aspects of acetylcholine peptide coexistence in the autonomic nervous system. In *Progress in Brain Research* (pp. 175–191). Elsevier BV. [https://doi.org/10.1016/s0079-6123\(08\)60902-4](https://doi.org/10.1016/s0079-6123(08)60902-4)

- Lockwood, K. A., Alexopoulos, G. S., & Van Gorp, W. G. (2002). Executive Dysfunction in Geriatric Depression. *American Journal of Psychiatry*, *159*(7), 1119–1126. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.7.1119>
- Loewy, A. D. (1982). Descending pathways to the sympathetic preganglionic neurons. *Prog Brain Res* *57*: 267–277.
- Loewy, A. D. (2007). Anatomy of the autonomic nervous system: an overview. In: AD Loewy, KM Spyer (Eds.), Central regulation of autonomic functions. *Oxford University Press, New York*, Pp. 3–16.
- Lombard, M., & Ditton, T. B. (2006). At the Heart of It All: The Concept of Presence. *Journal of Computer-Mediated Communication*, *3*(2), 0. <https://doi.org/10.1111/j.1083-6101.1997.tb00072.x>
- Loomis, J. M., Blascovich, J., & Beall, A. C. (1999). Immersive virtual environment technology as a basic research tool in psychology. *Behavior Research Methods Instruments & Computers*, *31*(4), 557–564. <https://doi.org/10.3758/bf03200735>
- López-Muñoz, F., Alamo, C., Juckel, G., & Assion, H. (2007). Half a Century of Antidepressant Drugs. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, *27*(6), 555–559. <https://doi.org/10.1097/jcp.0b013e3181bb617>
- Lovibond, P. F., & Lovibond, S. H. (1995). The structure of negative emotional states: Comparison of the Depression Anxiety Stress Scales (DASS) with the Beck Depression and Anxiety Inventories. *Behaviour Research and Therapy*, *33*(3), 335–343. [https://doi.org/10.1016/0005-7967\(94\)00075-u](https://doi.org/10.1016/0005-7967(94)00075-u)
- Lucas, R. E., Diener, E., & Suh, E. M. (1996). Discriminant validity of well-being measures. *Journal of Personality and Social Psychology*, *71*(3), 616–628. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.71.3.616>
- Lutt, H. S., Blumenthal, J. A., Babyak, M. A., Sherwood, A., Strauman, T., Robins, C., & Newman, M. F. (2004). Depression as a risk factor for coronary artery disease: evidence, mechanisms, and treatment. *Psychosom Med* *66*:305–15.
- Lux, V., Aggen, S. H., & Kendler, K. S. (2010). The DSM-IV definition of severity of major depression: inter-relationship and validity. *Psychological Medicine*, *40*(10), 1691–1701. <https://doi.org/10.1017/s0033291709992066>
- Lux, V., & Kendler, K. S. (2010). Deconstructing major depression: a validation study of the DSM-IV symptomatic criteria. *Psychological Medicine*, *40*(10), 1679–1690. <https://doi.org/10.1017/s0033291709992157>
- Lynch, C. F., Gunning, F. M., & Liston, C. (2020). Causes and Consequences of Diagnostic Heterogeneity in Depression: Paths to Discovering Novel Biological Depression Subtypes. *Biological Psychiatry*, *88*(1), 83–94. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2020.01.012>

- Mackworth, J. F. (1959). Paced memorizing in a continuous task. *Journal of Experimental Psychology*, 58(3), 206–211. <https://doi.org/10.1037/h0049090>
- Mahinrad, S., Jukema, J. W., Van Heemst, D., Macfarlane, P. W., Clark, E., De Craen, A. J. M., & Sabayan, B. (2016). 10-Second heart rate variability and cognitive function in old age. *Neurology*, 86(12), 1120–1127. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000002499>
- Malliani, A., Pagani, M., Lombardi, F., & Cerutti, S. (1991). Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation*, 84(2), 482–492. <https://doi.org/10.1161/01.cir.84.2.482>
- Manchester, D. K., Priestley, N. M., & Jackson, H. E. (2004). The assessment of executive functions: coming out of the office. *Brain Injury*, 18(11), 1067–1081. <https://doi.org/10.1080/02699050410001672387>
- Mann, S., Selby, E. A., Bates, M. E., & Contrada, R. J. (2015). Integrating affective and cognitive correlates of heart rate variability: A structural equation modeling approach. *International Journal of Psychophysiology*, 98(1), 76–86. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2015.07.003>
- Marco, J. F., Perpiñá, C., & Botella, C. (2013). Effectiveness of cognitive behavioral therapy supported by virtual reality in the treatment of body image in eating disorders: One year follow-up. *Psychiatry Research-neuroimaging*, 209(3), 619–625. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2013.02.023>
- Mathewson, K. J., Jetha, M. K., Drmic, I., Bryson, S. E., Goldberg, J. E., Hall, G., Santesso, D. L., Segalowitz, S. J., & Schmidt, L. A. (2010). Autonomic predictors of Stroop performance in young and middle-aged adults. *International Journal of Psychophysiology*, 76(3), 123–129. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2010.02.007>
- Matthews, K., Coghill, D., & Rhodes, S. M. (2008). Neuropsychological functioning in depressed adolescent girls. *Journal of Affective Disorders*, 111(1), 113–118. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.02.003>
- McCarty, R. (2016). The Fight-or-Flight Response. In *Elsevier eBooks* (pp. 33–37). <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-800951-2.00004-2>
- McClintock, S. M., Husain, M. M., Greer, T. L., & Cullum, C. M. (2010). Association between depression severity and neurocognitive function in major depressive disorder: A review and synthesis. *Neuropsychology (Journal)*, 24(1), 9–34. <https://doi.org/10.1037/a0017336>
- McDermott, L., & Ebmeier, K. P. (2009). A meta-analysis of depression severity and cognitive function. *Journal of Affective Disorders*, 119(1–3), 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.04.022>
- Meehan, M. J., Insko, B., Whitton, M. C., & Brooks, F. P. (2002). *Physiological measures of presence in stressful virtual environments*. <https://doi.org/10.1145/566570.566630>

- Meldrum, D., Glennon, A., Herdman, S. J., Murray, D. M., & McConn-Walsh, R. (2012). Virtual reality rehabilitation of balance: assessment of the usability of the Nintendo Wii®Fit Plus. *Disability and Rehabilitation: Assistive Technology*, 7(3), 205–210. <https://doi.org/10.3109/17483107.2011.616922>
- Meyerbröker, K., & Morina, N. (2021). The use of virtual reality in assessment and treatment of anxiety and related disorders. *Clinical Psychology & Psychotherapy*, 28(3), 466–476. <https://doi.org/10.1002/cpp.2623>
- Milgram, P., & Kishino, F. (1994). A taxonomy of mixed reality visual displays. *IEICE Trans. Inf. Syst.*
- Millan, M. J., Agid, Y., Brüne, M., Bullmore, E. T., Carter, C. S., Clayton, N. S., Connor, R., Davis, S., Deakin, J. F. W., DeRubeis, R. J., Dubois, B., Geyer, M. A., Goodwin, G. M., Gorwood, P., Jay, T. M., Joëls, M., Mansuy, I. M., Meyer-Lindenberg, A., Murphy, D. G., . . . Young, L. J. (2012). Cognitive dysfunction in psychiatric disorders: characteristics, causes and the quest for improved therapy. *Nature Reviews Drug Discovery*, 11(2), 141–168. <https://doi.org/10.1038/nrd3628>
- Miller, E. K., & Cohen, J. D. (2001). An Integrative Theory of Prefrontal Cortex Function. *Annual Review of Neuroscience*, 24(1), 167–202. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.24.1.167>
- Minnex, J. A., Kline, J., Blackhart, G. C., Pettit, J. W., Perez, M., & Joiner, T. E. (2004). Relative left-frontal activity is associated with increased depression in high reassurance-seekers. *Biological Psychology*. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2004.03.005>
- Mitchell, A. J., Yadegarfar, M., Gill, J. S., & Stubbs, B. (2016). Case finding and screening clinical utility of the Patient Health Questionnaire (PHQ-9 and PHQ-2) for depression in primary care: a diagnostic meta-analysis of 40 studies. *British Journal of Psychiatry Open*, 2(2), 127–138. <https://doi.org/10.1192/bjpo.bp.115.001685>
- Mitsis, E. M., McKay, K. E., Schulz, K. P., Newcorn, J. H., & Halperin, J. M. (2000). Parent–Teacher Concordance for DSM-IV Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in a Clinic-Referred Sample. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 39(3), 308–313. <https://doi.org/10.1097/00004583-200003000-00012>
- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M., Witzki, A. H., Howerter, A., & Wager, T. D. (2000). The Unity and Diversity of Executive Functions and Their Contributions to Complex “Frontal Lobe” Tasks: A Latent Variable Analysis. *Cognitive Psychology*, 41(1), 49–100. <https://doi.org/10.1006/cogp.1999.0734>
- Mölbart, S. C., Thaler, A., Mohler, B. J., Streuber, S., Romero, J., Black, M. J., Zipfel, S., Karnath, H., & Giel, K. E. (2017). Assessing body image in anorexia nervosa using biometric self-avatars in virtual reality: Attitudinal components rather than visual body size estimation are distorted. *Psychological Medicine*, 48(4), 642–653. <https://doi.org/10.1017/s0033291717002008>

- Mondimore, F. M. (2005). Kraepelin and manic-depressive insanity: An historical perspective. *International Review of Psychiatry*, *17*(1), 49–52. <https://doi.org/10.1080/09540260500080534>
- Monroe, S. M., & Anderson, S. F. (1996). Depression: The shroud of heterogeneity. *Current Directions in Psychological Science*, *24*(3), 227-231.
- Monroe, S. M., Slavich, G. M., & Georgiades, K. (2014). *The social environment and depression: the roles of life stress* (3rd ed.) [In Handbook of Depression]. Edited by Gotlib IH, Hammen CL. New York: Guilford.
- Montgomery, S. A. (2000). Selective serotonin reuptake inhibitors in the acute treatment of depression. *F.E. Bloom, D.J. Kupfer (Eds.), Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*, Raven Press, New York (1995), Pp. 1043-1051.
- Morina, N., Brinkman, W., Hartanto, D., Kampmann, I. L., & Emmelkamp, P. M. G. (2015). Social interactions in virtual reality exposure therapy: A proof-of-concept pilot study. *Technology and Health Care*, *23*(5), 581–589. <https://doi.org/10.3233/thc-151014>
- Morris, S. P., & Cuthbert, B. N. (2012). Research Domain Criteria: cognitive systems, neural circuits, and dimensions of behavior. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, *14*(1), 29–37. <https://doi.org/10.31887/dcns.2012.14.1/smorris>
- Moscovitch, M. (1992). Memory and Working-with-Memory: A Component Process Model Based on Modules and Central Systems. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *4*(3), 257–267. <https://doi.org/10.1162/jocn.1992.4.3.257>
- Moseley, G. L., Gallace, A., & Spence, C. (2012). Bodily illusions in health and disease: Physiological and clinical perspectives and the concept of a cortical ‘body matrix.’ *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *36*(1), 34–46. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.03.013>
- Mosig, C., Merz, C. J., Mohr, C., Adolph, D., Wolf, O. T., Schneider, S., Margraf, J., & Margraf, J. (2014). Enhanced Discriminative Fear Learning of Phobia-Irrelevant Stimuli in Spider-Fearful Individuals. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, *8*. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00328>
- Muller, J. C. (1955). Depression and anxiety occurring during Rauwolfia therapy. *Journal of the American Medical Association*, *159*(9), 836. <https://doi.org/10.1001/jama.1955.02960260006002>
- Mumtaz, W., Malik, A. S., Yasin, M. H. M., & Xia, L. (2015). Review on EEG and ERP predictive biomarkers for major depressive disorder. *Biomedical Signal Processing and Control*, *22*, 85–98. <https://doi.org/10.1016/j.bspc.2015.07.003>
- Murray, C. J. L., & Lopez, A. D. (1996). *The Global Burden of Disease: A Comprehensive Assessment of Mortality and Disability from Diseases, Injuries, and Risk Factors in 1990 and Projected to 2020*. Cambridge, MA: Harvard Univ. Press.

- Naismith, S. L., Hickie, I. B., Turner, K., Little, C. A., Winter, V. R., Ward, P. B., Wilhelm, K., Mitchell, P. B., & Parker, G. (2003). Neuropsychological Performance in Patients With Depression is Associated With Clinical, Etiological and Genetic Risk Factors. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *25*(6), 866–877. <https://doi.org/10.1076/jcen.25.6.866.16472>
- Nakano, Y., Baba, H., Maeshima, H., Kitajima, A., Sakai, Y., Baba, K., Suzuki, T., Mimura, M., & Arai, H. (2008). Executive dysfunction in medicated, remitted state of major depression. *Journal of Affective Disorders*, *111*(1), 46–51. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.01.027>
- National Institute of Mental Health. (2010). Research Domain Criteria. (*RDoC*).
- Nee, D. E., Wager, T. D., & Jonides, J. (2007). Interference resolution: Insights from a meta-analysis of neuroimaging tasks. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, *7*(1), 1–17. <https://doi.org/10.3758/cabn.7.1.1>
- Nelson, J. M., & Charney, D. S. (1981). The symptoms of major depressive illness. *American Journal of Psychiatry*, *138*(1), 1–13. <https://doi.org/10.1176/ajp.138.1.1>
- Nemeroff, C. B., & Goldschmidt-Clermont, P. J. (2012). Heartache and heartbreak—the link between depression and cardiovascular disease. *Nature Reviews Cardiology*, *9*(9), 526–539. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2012.91>
- Nesse, R. M. (2000). Is Depression an Adaptation? *Archives of General Psychiatry*, *57*(1), 14. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.57.1.14>
- Nitschke, J. B., & Mackiewicz, K. L. (2005). Prefrontal and Anterior Cingulate Contributions to Volition in Depression. In *International Review of Neurobiology* (pp. 73–94). Elsevier BV. [https://doi.org/10.1016/s0074-7742\(05\)67003-1](https://doi.org/10.1016/s0074-7742(05)67003-1)
- Noë, A. (2004). *Action in Perception*. MIT Press: Cambridge, MA.
- North, M. M., North, S. M., & Coble, J. R. (1998). Presence of mind: A reaction to Thomas Sheridan’s “Further musing on the psychophysics of presence”; *Presence*, *5*:247–259.
- Notzon, S., Deppermann, S., Fallgatter, A. J., Diemer, J., Kroczeck, A., Domschke, K., Zwanzger, P., & Ehlis, A. (2015). Psychophysiological effects of an iTBS modulated virtual reality challenge including participants with spider phobia. *Biological Psychology*, *112*, 66–76. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2015.10.003>
- Nunan, D., Sandercock, G., & Brodie, D. A. (2010). A Quantitative Systematic Review of Normal Values for Short-Term Heart Rate Variability in Healthy Adults. *Pacing and Clinical Electrophysiology*, *33*(11), 1407–1417. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2010.02841.x>
- Nutt, D. J. (2008). Relationship of neurotransmitters to the symptoms of major depressive disorder. *J. Clin Psychiatry*, *69* (Suppl E1), 4-7.

- Nutt, D. J., Demyttenaere, K., Janka, Z., Aarre, T. F., Bourin, M., Canonico, P. L., Carrasco, J. L., & Stahl, S. A. (2007). The other face of depression, reduced positive affect: the role of catecholamines in causation and cure. *Journal of Psychopharmacology*, *21*(5), 461–471. <https://doi.org/10.1177/0269881106069938>
- Ogletree-Hughes, M. L., Stull, L. B., Sweet, W. E., Smedira, N. G., McCarthy, P. M., & Moravec, C. S. (2001). Mechanical Unloading Restores β -Adrenergic Responsiveness and Reverses Receptor Downregulation in the Failing Human Heart. *Circulation*, *104*(8), 881–886. <https://doi.org/10.1161/hc3301.094911>
- Olbrich, S., Sander, C., Minkwitz, J., Chittka, T., Mergl, R., Hegerl, U., & Himmerich, H. (2012). EEG Vigilance Regulation Patterns and Their Discriminative Power to Separate Patients with Major Depression from Healthy Controls. *Neuropsychobiology*, *65*(4), 188–194. <https://doi.org/10.1159/000337000>
- Olexová, L., Sekaninova, N., Jurko, A., Visnovcova, Z., Grendar, M., Jurko, T., & Tonhajzerova, I. (2020). Respiratory Sinus Arrhythmia as an Index of Cardiac Vagal Control in Mitral Valve Prolapse. *Physiological Research*, S163–S169. <https://doi.org/10.33549/physiolres.934402>
- Ormel, J., Hartman, C. A., & Snieder, H. (2019). The genetics of depression: Successful genome-wide association studies introduce new challenges. *Transl Psychiatry* *9*:114.
- Otsuka, K., Cornelissen, G., & Halberg, F. (1997). Age, Gender and Fractal Scaling in Heart Rate Variability. *Clinical Science*, *93*(4), 299–308. <https://doi.org/10.1042/cs0930299>
- Owens, M. E., & Beidel, D. C. (2015). Can Virtual Reality Effectively Elicit Distress Associated with Social Anxiety Disorder? *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment*, *37*(2), 296–305. <https://doi.org/10.1007/s10862-014-9454-x>
- Papakostas, G. I., Petersen, T., Mahal, Y., Mischoulon, D., Nierenberg, A. A., & Fava, M. (2004). Quality of life assessments in major depressive disorder: a review of the literature. *General Hospital Psychiatry*, *26*(1), 13–17. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2003.07.004>
- Park-Lee, E., Lipari, R. N., & Hedden, S. L. (2016). Receipt of Services for Substance Use and Mental Health Issues Among Adults: Results from the 2016 National Survey on Drug Use and Health. In: *CBHSQ Data Review. Rockville (MD): Substance Abuse and Mental Health Services Administration (US), Pp. 1–35.*
- Parsons, T. D. (2015). Virtual Reality for Enhanced Ecological Validity and Experimental Control in the Clinical, Affective and Social Neurosciences. *Frontiers in Human Neuroscience*, *9*. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00660>
- Parsons, T. D., Gaggioli, A., & Riva, G. (2017). Virtual Reality for Research in Social Neuroscience. *Brain Sciences*, *7*(12), 42. <https://doi.org/10.3390/brainsci7040042>
- Parsons, T. D., & Phillips, A. R. (2016). Virtual reality for psychological assessment in clinical practice. *Practice Innovations*, *1*(3), 197–217. <https://doi.org/10.1037/pri0000028>

- Paul, M., Bullock, K., & Bailenson, J. N. (2022). Virtual Reality Behavioral Activation for Adults With Major Depressive Disorder: Feasibility Randomized Controlled Trial. *JMIR Mental Health, 9*(5), E35526., 9(5), e35526. <https://doi.org/10.2196/35526>
- Peperkorn, H. M., Alpers, G. W., & Mühlberger, A. (2014). Triggers of Fear: Perceptual Cues Versus Conceptual Information in Spider Phobia. *Journal of Clinical Psychology, 70*(7), 704–714. <https://doi.org/10.1002/jclp.22057>
- Peretti, S., Judge, R., & Hindmarch, I. (2000). Safety and tolerability considerations: tricyclic antidepressants vs. selective serotonin reuptake inhibitors. *Acta Psychiatrica Scandinavica, 101*(s403), 17–25. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2000.tb10944.x>
- Pfefferbaum, A., Wenegrat, B. G., & Ford, J. M. (1984). Clinical application of the P3 component of event-related potentials. II. Dementia, depression and schizophrenia. *Electroencephalography Clinic Neurophysiological.*
- Philippot, P., & Brutoux, F. (2008). Induced rumination dampens executive processes in dysphoric young adults. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry, 39*(3), 219–227. <https://doi.org/10.1016/j.jbtep.2007.07.001>
- Pinel, P. H. (1806). A Treatise on Insanity, in Which Are Contained The Principles of a New and More Practical Nosology of Maniacal Disorders. *Sheffield: Printed by W. Todd for Messrs. Cadell and Davies. London: Strand.*
- Pollak, Y., Weiss, P. M., Rizzo, A., M, W., Shriki, L., Shalev, R. S., & Gross-Tsur, V. (2009). The Utility of a Continuous Performance Test Embedded in Virtual Reality in Measuring ADHD-Related Deficits. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics, 30*(1), 2–6. <https://doi.org/10.1097/dbp.0b013e3181969b22>
- Ponsford, J., Downing, M., Olver, J., Ponsford, M., Acher, R., Carty, M., & Spitz, G. (2014). Longitudinal Follow-Up of Patients with Traumatic Brain Injury: Outcome at Two, Five, and Ten Years Post-Injury. *Journal of Neurotrauma, 31*(1), 64–77. <https://doi.org/10.1089/neu.2013.2997>
- Porges, S. W. (1995). Cardiac vagal tone: a physiological index of stress. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 19*(2), 225–233. [https://doi.org/10.1016/0149-7634\(94\)00066-a](https://doi.org/10.1016/0149-7634(94)00066-a)
- Porges, S. W. (2003). The Polyvagal Theory: phylogenetic contributions to social behavior. *Physiology & Behavior, 79*(3), 503–513. [https://doi.org/10.1016/s0031-9384\(03\)00156-2](https://doi.org/10.1016/s0031-9384(03)00156-2)
- Porges, S. W. (2009). The polyvagal theory: New insights into adaptive reactions of the autonomic nervous system. *Cleveland Clinic Journal of Medicine, 76*(4 suppl 2), S86–S90. <https://doi.org/10.3949/ccjm.76.s2.17>
- Porter, R. J., Gallagher, P. T., Thompson, J., & Young, A. H. (2003a). Neurocognitive impairment in drug-free patients with major depressive disorder. *British Journal of Psychiatry, 182*(3), 214–220. <https://doi.org/10.1192/bjp.182.3.214>

- Powers, M. B., Briceno, N., Gresham, R. M., Jouriles, E. N., Emmelkamp, P. M. G., & Smits, J. a. J. (2013). Do conversations with virtual avatars increase feelings of social anxiety? *Journal of Anxiety Disorders*, *27*(4), 398–403. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2013.03.003>
- Price, R. B., Lane, S. T., Gates, K. M., Kraynak, T. E., Horner, M. S., Thase, M. E., & Siegle, G. J. (2017). Parsing Heterogeneity in the Brain Connectivity of Depressed and Healthy Adults During Positive Mood. *Biological Psychiatry*, *81*(4), 347–357. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.06.023>
- Provenzano, L., Porciello, G., Ciccarone, S., Lenggenhager, B., Tieri, G., Marucci, M., Dazzi, F., Loredio, C., & Bufalari, I. (2019). Characterizing Body Image Distortion and Bodily Self-Plasticity in Anorexia Nervosa via Visuo-Tactile Stimulation in Virtual Reality. *Journal of Clinical Medicine*, *9*(1), 98. <https://doi.org/10.3390/jcm9010098>
- Pugnetti, L., Mendozzi, L., Motta, A., Cattaneo, A., Barbieri, E., & Brancotti, A. (1995). Evaluation and retraining of adults' cognitive impairments: Which role for virtual reality technology? *Computers in Biology and Medicine*, *25*(2), 213–227. [https://doi.org/10.1016/0010-4825\(94\)00040-w](https://doi.org/10.1016/0010-4825(94)00040-w)
- Quinn, C. R., Rennie, C., Harris, A., & Kemp, A. H. (2014). The impact of melancholia versus non-melancholia on resting-state, EEG alpha asymmetry: Electrophysiological evidence for depression heterogeneity. *Psychiatry Research-neuroimaging*, *215*(3), 614–617. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2013.12.049>
- Rash, J. A., García-Pérez, D., & Aguirre-Camacho, A. (2012). Attention-deficit hyperactivity disorder and cardiac vagal control: a systematic review. *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders*, *4*, 167-177., *4*(4), 167–177. <https://doi.org/10.1007/s12402-012-0087-1>
- Ravnskilde, B., Videbech, P., Clemmensen, K., Egander, A., Rasmussen, N., & Rosenberg, R. (2002). Cognitive deficits in major depression. *Scandinavian Journal of Psychology*, *43*(3), 239–251. <https://doi.org/10.1111/1467-9450.00292>
- Repovs, G., & Baddeley, A. D. (2006). The multi-component model of working memory: Explorations in experimental cognitive psychology. *Neuroscience*, *139*(1), 5–21. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.12.061>
- Reppermund, S., Ising, M., Ising, M., & Zihl, J. (2009). Cognitive impairment in unipolar depression is persistent and non-specific: further evidence for the final common pathway disorder hypothesis. *Psychological Medicine*, *39*(4), 603–614. <https://doi.org/10.1017/s003329170800411x>
- Reppermund, S., Zihl, J., Ising, M., Horstmann, S., Kloiber, S., Holsboer, F., & Ising, M. (2007). Persistent Cognitive Impairment in Depression: The Role of Psychopathology and Altered Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical (HPA) System Regulation. *Biological Psychiatry*, *62*(5), 400–406. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.09.027>

- Richards, S. H., Dickens, C., Anderson, R., Richards, D., Taylor, R. S., Ukoumunne, O. C., Kessler, D. A., Turner, K. M., Kuyken, W., Gandhi, M. J., Knight, L., Gibson, A., Davey, A., Warren, F. C., Winder, R., Wright, C. E., & Campbell, J. (2016). Assessing the effectiveness of enhanced psychological care for patients with depressive symptoms attending cardiac rehabilitation compared with treatment as usual (CADENCE): study protocol for a pilot cluster randomised controlled trial. *Trials*, *17*(1). <https://doi.org/10.1186/s13063-016-1184-9>
- Riches, S., Garety, P., Rus-Calafell, M., Stahl, D., Evans, C. R., Sarras, N., Yeboah, K., & Valmaggia, L. (2019). Using Virtual Reality to Assess Associations Between Paranoid Ideation and Components of Social Performance: A Pilot Validation Study. *Cyberpsychology, Behavior, and Social Networking*, *22*(1), 51–59. <https://doi.org/10.1089/cyber.2017.0656>
- Ripke, S., Wray, N. R., Lewis, G., Hamilton, S. P., Weissman, M. M., Breen, G., Byrne, E. M., Blackwood, D., Boomsma, D. I., Cichon, S., Heath, A. C., Holsboer, F., Ising, M., Madden, P. a. F., Martin, N. G., McGuffin, P., Muglia, P., Nothen, M. M., Penninx, B. W., . . . Sullivan, P. F. (2013). A mega-analysis of genome-wide association studies for major depressive disorder. *Molecular Psychiatry*, *18*(4), 497–511. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.21>
- Riva, G. (1997). Virtual reality as assessment tool in psychology. In G. Riva (Ed.). *Virtual reality in neuro-psychophysiology: Cognitive, clinical and methodological issues in assessment and rehabilitation* (pp. 95–112). Amsterdam: IOS Press.
- Riva, G. (2022). Virtual Reality in Clinical Psychology. In *Elsevier eBooks* (pp. 91–105). <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-818697-8.00006-6>
- Riva, G., Bacchetta, M., Baruffi, M., Rinaldi, S., & Molinari, E. (1998). Experiential cognitive therapy: A VR based approach for the assessment and treatment of eating disorders. In G. Riva, B. Wiederhold, E. Molinari (Eds.). *Virtual environments in clinical psy- chology and neuroscience: Methods and techniques in ad- vanced patient-therapist interaction* (pp. 120–135). Amsterdam: IOS Press.
- Riva, G., Malighetti, C., Chirico, A., Di Lernia, D., Mantovani, F., & Dakanalis, A. (2020). Virtual reality. *Rehabilitation Interventions in the Patient With Obesity*.
- Riva, G., Mantovani, F., Capideville, C. S., Preziosa, A., Morganti, F., Villani, D., Gaggioli, A., Botella, C., & Alcañiz, M. (2007). Affective Interactions Using Virtual Reality: The Link between Presence and Emotions. *Cyberpsychology & Behavior*, *10*(1), 45–56. <https://doi.org/10.1089/cpb.2006.9993>
- Rizzo, A. A., & Buckwalter, J. G. (1997). Virtual reality and cognitive assessment and rehabilitation: the state of the art. *Virtual Reality in Neuro-psycho-physiology*, *123-145*.
- Rogers, M. C., Kasai, K., Koji, M., Fukuda, R., Iwanami, A., Nakagome, K., Fukuda, M., & Kato, N. (2004). Executive and prefrontal dysfunction in unipolar depression: a review of neuropsychological and imaging evidence. *Neuroscience Research*, *50*(1), 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2004.05.003>

- Rothbaum, B. O., Anderson, P. L., Zimand, E., Hodges, L. F., Lang, D. L., & Wilson, J. (2006). Virtual Reality Exposure Therapy and Standard (in Vivo) Exposure Therapy in the Treatment of Fear of Flying. *Behavior Therapy, 37*(1), 80–90. <https://doi.org/10.1016/j.beth.2005.04.004>
- Rottenberg, J. (2007a). Major Depressive Disorder: Emerging Evidence for Emotion Context Insensitivity. In *American Psychological Association eBooks* (pp. 151–165). <https://doi.org/10.1037/11562-007>
- Rottenberg, J. (2007b). Cardiac vagal control in depression: A critical analysis. *Biological Psychology, 74*(2), 200–211. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2005.08.010>
- Ruiz-Padial, E., Sollers, J. J., Vila, J., & Thayer, J. F. (2003). The rhythm of the heart in the blink of an eye: Emotion-modulated startle magnitude covaries with heart rate variability. *Psychophysiology, 40*(2), 306–313. <https://doi.org/10.1111/1469-8986.00032>
- Sanmartín, R., Vicent, M., González, C., Inglés, C. J., Díaz-Herrero, Á., Granados, L., & García-Fernández, J. M. (2018). Positive and Negative Affect Schedule-Short Form: Factorial Invariance and Optimistic and Pessimistic Affective Profiles in Spanish Children. *Frontiers in Psychology, 9*. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.00392>
- Sarko, J. (2000). Antidepressants, old and new: a review of their adverse effects and toxicity in overdose. *Emergency Medicine Clinics of North America, 18*(4), 637–654. [https://doi.org/10.1016/s0733-8627\(05\)70151-6](https://doi.org/10.1016/s0733-8627(05)70151-6)
- Saus, E., Johnsen, B. H., Eid, J., Riisem, P. K., Andersen, R. K., & Thayer, J. F. (2006). The Effect of Brief Situational Awareness Training in a Police Shooting Simulator: An Experimental Study. *Military Psychology, 18*(sup1), S3–S21. https://doi.org/10.1207/s15327876mp1803s_2
- Schaffer, C. E., Davidson, R. J., & Saron, C. (1983). Frontal and parietal electroencephalogram asymmetry in depressed and nondepressed subjects. *Biological Psychiatry, 18*(7), 753–762.
- Scher, C. D., Ingram, R. E., & Segal, Z. V. (2005). Cognitive reactivity and vulnerability: Empirical evaluation of construct activation and cognitive diatheses in unipolar depression. *Clinical Psychology Review, 25*(4), 487–510. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2005.01.005>
- Scheveneels, S., Boddez, Y., Van Daele, T., & Hermans, D. (2019). Virtually Unexpected: No Role for Expectancy Violation in Virtual Reality Exposure for Public Speaking Anxiety. *Frontiers in Psychology, 10*. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.02849>
- Schmidt, M., Beck, D., Glaser, N., & Schmidt, C. (2017). A Prototype Immersive, Multi-user 3D Virtual Learning Environment for Individuals with Autism to Learn Social and Life Skills: A Virtuoso DBR Update. In *Communications in computer and information science* (pp. 185–188). Springer Science+Business Media. https://doi.org/10.1007/978-3-319-60633-0_15

- Schneider, B., & Prvulovic, D. (2013). Novel biomarkers in major depression. *Current Opinion in Psychiatry*, 26(1), 47–53. <https://doi.org/10.1097/ycp.0b013e32835a5947>
- Schroeder, R. (1993). Virtual reality in the real world. *Futures*, 25(9), 963–973. [https://doi.org/10.1016/0016-3287\(93\)90062-x](https://doi.org/10.1016/0016-3287(93)90062-x)
- Schuemie, M. J., Van Der Straaten, P., Krijn, M., & Van Der Mast, C. (2001). Research on Presence in Virtual Reality: A Survey. *Cyberpsychology & Behavior*, 4(2), 183–201. <https://doi.org/10.1089/109493101300117884>
- Schulteis, M. T., & Rothbaum, B. O. (2002). Ethical issues for the use of virtual reality in the psychological sciences. *Ethical Issues in Clinical Neuropsychology*. Lisse, NL: Swets & Zeitlinger, 243, 80.
- Segrave, R., Cooper, N., Thomson, R., Croft, R. J., Sheppard, D. M., & Fitzgerald, P. B. (2011). Individualized Alpha Activity and Frontal Asymmetry in Major Depression. *Clinical Eeg and Neuroscience*, 42(1), 45–52. <https://doi.org/10.1177/155005941104200110>
- Seligson, J. L., Huebner, E. S., & Valois, R. F. (2005). An Investigation Of A Brief Life Satisfaction Scale With Elementary School Children. *Social Indicators Research*, 73(3), 355–374. <https://doi.org/10.1007/s11205-004-2011-3>
- Sgoifo, A., Carnevali, L., De Los Angeles Pico Alfonso, M., & Amore, M. (2015). Autonomic dysfunction and heart rate variability in depression. *Stress*, 18(3), 343–352. <https://doi.org/10.3109/10253890.2015.1045868>
- Shaffer, F., McCraty, R., & Zerr, C. L. (2014). A healthy heart is not a metronome: an integrative review of the heart’s anatomy and heart rate variability. *Frontiers in Psychology*, 5. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.01040>
- Shaffer, F., & Venner, J. (2013). Heart Rate Variability Anatomy and Physiology. *Biofeedback*, 41(1), 13–25. <https://doi.org/10.5298/1081-5937-41.1.05>
- Sheline, Y. I., Deanna, M., Garcia, K. S., Gersing, K., Pieper, C. F., Welsh-Bohmer, K. A., Steffens, D. C., & Doraiswamy, P. M. (2006). Cognitive Function in Late Life Depression: Relationships to Depression Severity, Cerebrovascular Risk Factors and Processing Speed. *Biological Psychiatry*, 60(1), 58–65. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.09.019>
- Shields, R. (1993). Functional Anatomy of the Autonomic Nervous System. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 10(1), 2–13. <https://doi.org/10.1097/00004691-199301000-00002>
- Shimamura, A. P. (2013). The role of the prefrontal cortex in dynamic filtering. *Psychobiology*, 28(2), 207–218. <https://doi.org/10.3758/bf03331979>
- Simons, C. J. P., Jacobs, N., Derom, C., Thiery, E., Jolles, J., Van Os, J., & Krabbendam, L. (2009). Cognition as predictor of current and follow-up depressive symptoms in the

- general population. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 120(1), 45–52.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2008.01339.x>
- Skalski, P., & Tamborini, R. (2007). The Role of Social Presence in Interactive Agent-Based Persuasion. *Media Psychology*, 10(3), 385–413.
<https://doi.org/10.1080/15213260701533102>
- Slater, M. (2009). Place illusion and plausibility can lead to realistic behaviour in immersive virtual environments. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*, 364(1535), 3549–3557. <https://doi.org/10.1098/rstb.2009.0138>
- Slater, M., Pertaub, D. P., & Steed, A. (1999). Public speaking in virtual reality: facing an audience of avatars. *IEEE Comput Graph Appl*. 19(2):6-9.
- Slater, M., & Sanchez-Vives, M. V. (2016). Enhancing Our Lives with Immersive Virtual Reality. *Frontiers in Robotics and AI*, 3. <https://doi.org/10.3389/frobt.2016.00074>
- Slater, M., & Wilbur, S. (1997). A Framework for Immersive Virtual Environments (FIVE): Speculations on the Role of Presence in Virtual Environments. *Presence: Teleoperators & Virtual Environments*, 6(6), 603–616.
<https://doi.org/10.1162/pres.1997.6.6.603>
- Slattery, D. A., Hudson, A. L., & Nutt, D. J. (2004). Invited review: the evolution of antidepressant mechanisms. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 18(1), 1–21.
<https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.2004.00195.x>
- Snyder, H. R. (2013). Major depressive disorder is associated with broad impairments on neuropsychological measures of executive function: A meta-analysis and review. *Psychological Bulletin*, 139(1), 81–132. <https://doi.org/10.1037/a0028727>
- Song, H., Chen, F., Peng, Q., Zhang, J., & Gu, P. (2017). Improvement of user experience using virtual reality in open-architecture product design. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part B: Journal of Engineering Manufacture*, 232(13), 2264–2275. <https://doi.org/10.1177/0954405417711736>
- Sorkin, A., Weinshall, D., Modai, I., & Peled, A. (2006). Improving the Accuracy of the Diagnosis of Schizophrenia by Means of Virtual Reality. *American Journal of Psychiatry*, 163(3), 512–520. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.163.3.512>
- Spieker, E. A., Astur, R. S., West, J. S., Griego, J. A., & Rowland, L. M. (2012). Spatial memory deficits in a virtual reality eight-arm radial maze in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 135(1–3), 84–89.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.11.014>
- Spitzer, R. L., Kroenke, K., & Williams, J. B. (1999). Patient Health Questionnaire Study Group. Validity and utility of a self-report version of PRIME- MD: the PHQ Primary Care Study. *JAMA*. 282:1737±44.
- Stahl, S. M. (2000). *Essential Psychopharmacology* (2nd ed.). New York, NY: Cambridge University Press.

- Stefanopoulou, E., Manoharan, A., Landau, S., Geddes, J. R., Goodwin, G. M., & Frangou, S. (2009). Cognitive functioning in patients with affective disorders and schizophrenia: A meta-analysis. *International Review of Psychiatry*, *21*(4), 336–356. <https://doi.org/10.1080/09540260902962149>
- Steinbusch, H. W. (1981). Distribution of serotonin-immunoreactivity in the central nervous system of the rat—Cell bodies and terminals. *Neuroscience*, *6*(4), 557–618. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(81\)90146-9](https://doi.org/10.1016/0306-4522(81)90146-9)
- Steuer, J. (1992). Defining virtual reality: Dimensions determining telepresence. *Journal of Communication*, *42*(4), 73.
- Stordal, K. I., Lundervold, A. J., Mykletun, A., Asbjørnsen, A., Biringer, E., Egeland, J., Hammar, Å., Landrø, N. I., Roness, A., Rund, B. R., Sundet, K., & Lund, A. (2005). Frequency and characteristics of recurrent major depressed patients with unimpaired executive functions. *World Journal of Biological Psychiatry*. <https://doi.org/10.1080/15622970510029894>
- Strauss, E., Sherman, E. M. S., & Spreen, O. (2006). A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary. *Oxford, England: Oxford University Press*.
- Sullivan, P. F., Neale, M. C., & Kendler, K. S. (2000). Genetic Epidemiology of Major Depression: Review and Meta-Analysis. *American Journal of Psychiatry*, *157*(10), 1552–1562. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.10.1552>
- Sundar, S. S., Xu, Q., & Bellur, S. (2010). *Designing interactivity in media interfaces*. <https://doi.org/10.1145/1753326.1753666>
- Sutherland, I. E. (1965). *The Ultimate Display. Multimedia: From Wagner to Virtual Reality*. *New York, NY: Norton*.
- Sutherland, I. E. (1968). *A head-mounted three dimensional display*. <https://doi.org/10.1145/1476589.1476686>
- Sztajzel, J. (2004). Heart rate variability: a noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system. *Swiss Medical Weekly*, *134*(35-36), 514-522.
- Taffou, M., Guerchouche, R., Drettakis, G., & Viaud-Delmon, I. (2013). Auditory–Visual Aversive Stimuli Modulate the Conscious Experience of Fear. *Multisensory Research*, *26*(4), 347–370. <https://doi.org/10.1163/22134808-00002424>
- Tavares, J., Clark, L., Cannon, D. M., Erickson, K., Drevets, W. C., & Sahakian, B. J. (2007). Distinct Profiles of Neurocognitive Function in Unmedicated Unipolar Depression and Bipolar II Depression. *Biological Psychiatry*, *62*(8), 917–924. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.05.034>
- Taylor, S. E. (2006). Tend and Befriend. *Current Directions in Psychological Science*, *15*(6), 273–277. <https://doi.org/10.1111/j.1467-8721.2006.00451.x>

- Ter Horst, G. (1999). Central Autonomic Control of the Heart, Angina, and Pathogenic Mechanisms of Post-Myocardial Infarction Depression. *European Journal of Morphology*, 37(4–5), 257–266. <https://doi.org/10.1076/ejom.37.4.257.4722>
- Thayer, J. F., Åhs, F., Fredrikson, M., Sollers, J. J., & Wager, T. D. (2012). A meta-analysis of heart rate variability and neuroimaging studies: Implications for heart rate variability as a marker of stress and health. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 36(2), 747–756. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.11.009>
- Thayer, J. F., & Brosschot, J. F. (2005). Psychosomatics and psychopathology: looking up and down from the brain. *Psychoneuroendocrinology*, 30(10), 1050–1058. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2005.04.014>
- Thayer, J. F., Friedman, B., & Borkovec, T. D. (1996). Autonomic characteristics of generalized anxiety disorder and worry. *Biological Psychiatry*, 39(4), 255–266. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(95\)00136-0](https://doi.org/10.1016/0006-3223(95)00136-0)
- Thayer, J. F., & Friedman, B. H. (2004). A Neurovisceral Integration Model of Health Disparities in Aging. *The National Academies*.
- 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. <https://doi.org/10.1007/s12160-009-9101-z>
- Thayer, J. F., Hansen, A. L., Sollers, J. J., & Johnsen, B. H. (2005). Heart rate variability as an index of prefrontal neural function in military settings. In *Proceedings of SPIE*. SPIE. <https://doi.org/10.1117/12.604420>
- Thayer, J. F., & Johnsen, B. H. (2004). Autonomic nervous system activity and its relationship to attention and working memory. Committee on Metabolic Monitoring for Military Field Applications, Vanderveen J (chair), Monitoring Metabolic Status: Predicting Decrements in Physiological and Cognitive Performance. *The National Academies Press, Washington, DC, pp. 366–371*.
- Thayer, J. F., & Lane, R. D. (2000). A model of neurovisceral integration in emotion regulation and dysregulation. *Journal of Affective Disorders*, 61(3), 201–216. [https://doi.org/10.1016/s0165-0327\(00\)00338-4](https://doi.org/10.1016/s0165-0327(00)00338-4)
- Thayer, J. F., & Lane, R. D. (2007). The role of vagal function in the risk for cardiovascular disease and mortality. *Biological Psychology*, 74(2), 224–242. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2005.11.013>
- Thayer, J. F., & Lane, R. D. (2009). Claude Bernard and the heart–brain connection: Further elaboration of a model of neurovisceral integration. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 33(2), 81–88. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2008.08.004>
- Thomas, G. D. (2011). Neural control of the circulation. *Advances in Physiology Education*, 35(1), 28–32. <https://doi.org/10.1152/advan.00114.2010>

- Thompson, E. R. (2007). Development and Validation of an Internationally Reliable Short-Form of the Positive and Negative Affect Schedule (PANAS). *Journal of Cross-Cultural Psychology, 38*(2), 227–242. <https://doi.org/10.1177/0022022106297301>
- Tomarkenand, A. J., & Keener, A. D. (1998). Frontal Brain Asymmetry and Depression: A Self-regulatory Perspective. *Cognition & Emotion, 12*(3), 387–420. <https://doi.org/10.1080/026999398379655>
- Torous, J., Kiang, M. V., Lorme, J., & Onnela, J. (2016). New Tools for New Research in Psychiatry: A Scalable and Customizable Platform to Empower Data Driven Smartphone Research. *JMIR Mental Health, 3*(2), e16. <https://doi.org/10.2196/mental.5165>
- Tortora, G. J., & Derrickson, B. H. (2014). *Principles of Anatomy and Physiology*. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc.
- Trichard, C., Martinot, J., M, A., Masure, M., Hardy, P., D, G., & Feline, A. (1995). Time course of prefrontal lobe dysfunction in severely depressed in-patients: a longitudinal neuropsychological study. *Psychological Medicine, 25*(1), 79–85. <https://doi.org/10.1017/s0033291700028105>
- Trillenber, P., Lenire, R., & Heide, W. (2004). Eye movements and psychiatric disease. *Curr Opin Neurol. 17*(1):43-47.
- Tripathi, S., Mishra, N., Tripathi, R., & Gurnani, K. (2015). P300 latency as an indicator of severity in major depressive disorder. *Industrial Psychiatry Journal, 24*(2), 163. <https://doi.org/10.4103/0972-6748.181726>
- Tsuji, H., Venditti, F. J., Manders, E. S., Evans, J. C., Larson, M. G., & Feldman, C. L. (1996). Determinants of heart rate variability. *J. Am Coll Cardiol;28:1539–46*.
- Tsunoka, T., Kishi, T., Ikeda, M., Kitajima, T., Yamanouchi, Y., Kinoshita, Y., Kawashima, K., Okochi, T., Okumura, T., Inada, T., Ozaki, N., & Iwata, N. (2009). Association analysis of Group II metabotropic glutamate receptor genes (GRM2 and GRM3) with mood disorders and fluvoxamine response in a Japanese population. *Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry, 33*(5), 875–879. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2009.04.007>
- Turner, R. J., & Gil, A. G. (2002). Psychiatric and Substance Use Disorders in South Florida. *Archives of General Psychiatry, 59*(1), 43. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.59.1.43>
- Udupa, K., Sathyaprabha, T. N., Thirthalli, J., Kishore, K., Raju, T. R., & Gangadhar, B. N. (2007). Modulation of cardiac autonomic functions in patients with major depression treated with repetitive transcranial magnetic stimulation. *Journal of Affective Disorders, 104*(1–3), 231–236. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2007.04.002>
- Uher, R., Farmer, A., Maier, W., Rietschel, M., Hauser, J., Marusic, A., Mors, O., Elkin, A., Williamson, R., Schmael, C., Henigsberg, N., Perez, J., Mendlewicz, J., Janzing, J. G. E., Zobel, A., Skibinska, M., Kozel, D., Stamp, A. S., Bajcs, M., . . . Aitchison, K. J.

- (2008). Measuring depression: comparison and integration of three scales in the GENDEP study. *Psychological Medicine*, 38(2), 289–300.
<https://doi.org/10.1017/s0033291707001730>
- Uher, R., Payne, J. L., Pavlova, B., & Perlis, R. H. (2014). Major depressive disorder in dsm-5: implications for clinical practice and research of changes from dsm-iv. *Depression and Anxiety*, 31(6), 459–471. <https://doi.org/10.1002/da.22217>
- Uher, R., Perlis, R. H., Henigsberg, N., Zobel, A., Rietschel, M., Mors, O., Hauser, J., Dernovsek, M. Z., Souery, D., Bajs, M., Maier, W., Aitchison, K. J., Farmer, A., & McGuffin, P. (2012). Depression symptom dimensions as predictors of antidepressant treatment outcome: replicable evidence for interest-activity symptoms. *Psychological Medicine*, 42(5), 967–980. <https://doi.org/10.1017/s0033291711001905>
- Umetani, K., Singer, D. R., McCraty, R., & Atkinson, M. M. (1998). Twenty-Four Hour Time Domain Heart Rate Variability and Heart Rate: Relations to Age and Gender Over Nine Decades. *Journal of the American College of Cardiology*, 31(3), 593–601.
[https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(97\)00554-8](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(97)00554-8)
- Valmaggia, L., Day, F., & Rus-Calafell, M. (2016). Using virtual reality to investigate psychological processes and mechanisms associated with the onset and maintenance of psychosis: a systematic review. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 51(7), 921–936. <https://doi.org/10.1007/s00127-016-1245-0>
- Van De Velde, S., Bracke, P., & Levecque, K. (2010). Gender differences in depression in 23 European countries. Cross-national variation in the gender gap in depression. *Social Science & Medicine*, 71(2), 305–313. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2010.03.035>
- Van Ravenswaaij-Arts, C. M. A. (1993). Heart Rate Variability. *Annals of Internal Medicine*, 118(6), 436. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-118-6-199303150-00008>
- Vanderlind, W. M., Millgram, Y., Baskin-Sommers, A. R., Clark, M. S., & Joormann, J. (2020). Understanding positive emotion deficits in depression: From emotion preferences to emotion regulation. *Clinical Psychology Review*, 76, 101826.
<https://doi.org/10.1016/j.cpr.2020.101826>
- Vass, E., Simon, V., Fekete, Z., Lencse, L., Ecséri, M., Kis, B., & Simon, L. (2020). A novel virtual reality-based theory of mind intervention for outpatients with schizophrenia: A proof-of-concept pilot study. *Clinical Psychology & Psychotherapy*, 28(3), 727–738.
<https://doi.org/10.1002/cpp.2519>
- Veiel, H. O. F. (1997). A preliminary profile of neuropsychological deficits associated with major depression. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 19(4), 587–603. <https://doi.org/10.1080/01688639708403745>
- Verbruggen, F., & Logan, G. D. (2008). Response inhibition in the stop-signal paradigm. *Trends in Cognitive Sciences*, 12(11), 418–424.
<https://doi.org/10.1016/j.tics.2008.07.005>

- Vincelli, F. (1999). From Imagination to Virtual Reality: The Future of Clinical Psychology. *Cyberpsychology & Behavior*, 2(3), 241–248.
<https://doi.org/10.1089/109493199316366>
- Vogt, B. A., Vogt, L., & Farber, N. B. (2005). Architecture and neurocytology of monkey cingulate gyrus. *J. Comp Neurol* 485 (3): 218–239.
- Von Bohlen Und Halbach, O., & Dermietzel, R. (2006). Neurotransmitters and neuromodulators. *Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim*, p.386.
- Wager, T. D., Jonides, J., & Reading, S. (2004). Neuroimaging studies of shifting attention: a meta-analysis. *NeuroImage*, 22(4), 1679–1693.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.03.052>
- Wager, T. D., & Smith, E. C. (2003). Neuroimaging studies of working memory: *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 3(4), 255–274.
<https://doi.org/10.3758/cabn.3.4.255>
- Wakefield, A. J., Puleston, J. M., Montgomery, S. M., Anthony, A., O’Leary, J. J., & Murch, S. H. (1998). The concept of enterocolonic encephalopathy, autism and opioid ligands. *Aliment Pharmacol Ther*;16: 663 – 74.
- Walter, H., Wolf, R., Spitzer, M., & Vasic, N. (2007). Increased left prefrontal activation in patients with unipolar depression: An event-related, parametric, performance-controlled fMRI study. *Journal of Affective Disorders*, 101(1–3), 175–185.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2006.11.017>
- Wang, P. S., Beck, A., Berglund, P., McKenas, D. K., Pronk, N. P., Simon, G. E., & Kessler, R. C. (2004). Effects of Major Depression on Moment-in-Time Work Performance. *American Journal of Psychiatry*, 161(10), 1885–1891.
<https://doi.org/10.1176/ajp.161.10.1885>
- Ware, C., Arthur, K., & Booth, K. S. (1993). *Fish tank virtual reality*.
<https://doi.org/10.1145/169059.169066>
- Watson, D. (2000). *Mood and temperament*. New York: The Guilford Press.
- Watson, D. I., Clark, L. A., & Tellegen, A. (1988). Development and validation of brief measures of positive and negative affect: The PANAS scales. *Journal of Personality and Social Psychology*, 54(6), 1063–1070. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.54.6.1063>
- Weissman, M. M., Bland, R. C., Canino, G. J., Favarelli, C., & Greenwald, S. (1996). Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *JAMA* 276:293–99.
- Welch, R. B. (1999). How can we determine if the sense of presence affects task performance? *Presence*, 8:574– 577.
- Weniger, G., Ruhleder, M., Lange, C., Wolf, S., & Irle, E. (2011). Egocentric and allocentric memory as assessed by virtual reality in individuals with amnesic mild cognitive

- impairment. *Neuropsychologia*, 49(3), 518–527.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2010.12.031>
- Werner, P., Rabinowitz, S., Klinger, E., Korczyn, A. D., & Josman, N. (2009). Use of the Virtual Action Planning Supermarket for the Diagnosis of Mild Cognitive Impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 27(4), 301–309.
<https://doi.org/10.1159/000204915>
- White, S. W., Richey, J. A., Gracanin, D., Bell, M. A., LaConte, S. M., Coffman, M. C., Trubanova, A., & Kim, I. (2015). The Promise of Neurotechnology in Clinical Translational Science. *Clinical Psychological Science*, 3(5), 797–815.
<https://doi.org/10.1177/2167702614549801>
- Wiebe, A., Kannen, K., Selaskowski, B., Mehren, A., Thöne, A., Pramme, L., Blumenthal, N., Li, M., Asché, L., Jonas, S., Bey, K., Schulze, M., Steffens, M. B. R., Pensel, M. C., Guth, M., Rohlfen, F., Ekhlās, M., Lügering, H., Fileccia, H., . . . Braun, N. (2022). Virtual reality in the diagnostic and therapy for mental disorders: A systematic review. *Clinical Psychology Review*, 98, 102213.
<https://doi.org/10.1016/j.cpr.2022.102213>
- Wiebe, S. A., Espy, K. A., & Charak, D. A. (2008). Using confirmatory factor analysis to understand executive control in preschool children: I. Latent structure. *Developmental Psychology*, 44(2), 575–587. <https://doi.org/10.1037/0012-1649.44.2.575>
- Wieser, M. J., Emmelkamp, P. M. G., Grosseibl, M., Molzow, I., & Mühlberger, A. (2010). Virtual Social Interactions in Social Anxiety—The Impact of Sex, Gaze, and Interpersonal Distance. *Cyberpsychology, Behavior, and Social Networking*, 13(5), 547–554. <https://doi.org/10.1089/cyber.2009.0432>
- Wilhelm, F. H., Pfaltz, M. C., Gross, J. J., Mauss, I. B., Kim, S. Y., & Wiederhold, B. K. (2005). Mechanisms of Virtual Reality Exposure Therapy: The Role of the Behavioral Activation and Behavioral Inhibition Systems. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 30(3), 271–284. <https://doi.org/10.1007/s10484-005-6383-1>
- Wolf, M., Varigos, G., Hunt, D. M., & Sloman, J. G. (1978). Sinus Arrhythmia in Acute Myocardial Infarction. *The Medical Journal of Australia*, 2(2), 52–53.
<https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.1978.tb131339.x>
- Woodruff-Pak, D. S. (1997). *The neuropsychology of aging*. Oxford, England: Blackwell.
- Woody, M. L., & Gibb, B. E. (2015). Integrating NIMH Research Domain Criteria (RDoC) into depression research. *Current Opinion in Psychology*, 4, 6–12.
<https://doi.org/10.1016/j.copsy.2015.01.004>
- Woolley, D. W., & Shaw, E. (1954). A biochemical and pharmacological suggestion about certain mental disorders. *Science*, 119:587–588.
- Yuksel, C., & Öngür, D. (2010). Magnetic Resonance Spectroscopy Studies of Glutamate-Related Abnormalities in Mood Disorders. *Biological Psychiatry*, 68(9), 785–794.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsy.2010.06.016>

- Zakzanis, K. K., Leach, L., & Kaplan, E. (1998). n the nature and pattern of neurocognitive function in major depressive disorder. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, & Behavioral Neurology*, *11*(3), 111–119.
- Zanier, E. R., Zoerle, T., Di Lernia, D., & Riva, G. (2018). Virtual Reality for Traumatic Brain Injury. *Frontiers in Neurology*, *9*. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00345>
- Zelazo, P. D. (2004). The development of conscious control in childhood. *Trends in Cognitive Sciences*, *8*(1), 12–17. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2003.11.001>
- Zelazo, P. D., Craik, F. I., & Booth, L. (2004). Executive function across the life span. *Acta Psychologica*, *115*(2-3), 167-183.
- Zelazo, P. D., & Frye, D. (1998). Cognitive complexity and control: The development of executive function. *Current Directions in Psychological Science*, *7*, 121–126.
- Zelazo, P. D., & Muller, U. (2002). Executive function in typical and atypical development. In U. Goswami (Ed.). *Handbook of Childhood Cognitive Development* (Pp. 445–469), Oxford: Blackwell.
- AGMultivision. (2020, January 23). AGMultivision – Glossario – Stereoscopia 3D. *Agmultivision*. <https://www.agmultivision.it/glossario/stereoscopia-3d-2/>
- Kubios HRV Standard (2021). Kubios HRV – heart rate variability analysis (Versione 3.5.0) [Computer Software]. Recuperato da <https://www.kubios.com>
- Low, P. (2023, February 1). *Panoramica sul sistema nervoso autonomo*. Manuale MSD, Versione per I Pazienti. <https://www.msmanuals.com/it/casa/disturbi-di-cervello,-midollo-spinale-e-nervi/disturbi-del-sistema-nervoso-autonomo/panoramica-sul-sistema-nervoso-autonomo>.
- MathWorks (2023). MATLAB (Versione R2023a) [Computer Software]. Natick, MA: MathWorks. Recuperato da <https://it.mathworks.com>
- R (2023). (Versione 4.3.0) [Computer Software]. Recuperato da <https://cran.stat.unipd.it>
- The Jamovi Project (2022). *jamovi* (Versione 2.3) [Computer Software]. Recuperato da <https://www.jamovi.org>