



# UNIVERSITÀ DI PARMA

**Dipartimento di Medicina e Chirurgia**

**Corso di Laurea Magistrale in Psicobiologia e Neuroscienze  
cognitive**

## **Accuratezza enterocettiva e interazione sociale nel Disturbo Depressivo Maggiore**

**Relatore:**

**Chiar.mo Prof. Vittorio Gallese**

**Correlatrice:**

**Chiar.ma Dott.ssa Marianna Ambrosecchia**

**Laureanda:**

**Lisa Asta**

**Anno accademico 2016/2017**

# INDICE

<b>Introduzione.....</b>	<b>2</b>
<b>1. L'interocezione.....</b>	<b>7</b>
1.1 Consapevolezza enterocettiva, accuratezza enterocettiva e sensibilità enterocettiva.....	8
1.2 Metodi di valutazione dell'accuratezza enterocettiva.....	11
1.3 Basi neurali dell'interocezione.....	17
<b>2. Il Disturbo Depressivo Maggiore.....</b>	<b>24</b>
<b>3. Interocezione e depressione.....</b>	<b>29</b>
<b>4. Accuratezza enterocettiva e interazione sociale ne Disturbo Depressivo Maggiore.....</b>	<b>36</b>
4.1 Introduzione.....	36
4.2 Materiali e metodi.....	38
4.3 Registrazione dei dati ECG.....	43
4.4 Analasi statistiche.....	44
4.5 Risultati.....	45
4.6 Discussione.....	52
<b>Conclusioni.....</b>	<b>57</b>
<b>Bibliografia.....</b>	<b>58</b>
<b>Ringraziamenti.....</b>	<b>71</b>

## Introduzione

Tradizionalmente l'interocezione è stata descritta come la percezione degli stati provenienti dall'interno del nostro corpo, e comprenderebbe quindi sia la propiocezione, ovvero la ricezione dei segnali che giungono dai muscoli e dalle articolazioni, sia la viscerocezione, cioè la percezione dei segnali provenienti dai nostri organi interni (Herbert e Pollatos, 2012).

Così descritta l'interocezione è chiaramente distinta dall'esterocezione, che riguarda invece la percezione dei segnali generati da stimoli esterni al corpo, quali temperatura, dolore, tatto/pressione, ecc.

Alcuni autori, tra cui Craig (2002, 2003), hanno criticato questa netta distinzione tra interocezione e esterocezione, dal momento che vi sono evidenze che suggeriscono che gli esseri umani possiedono una ben precisa rappresentazione corticale di tutte le sensazioni provenienti dal proprio corpo, che si sarebbe evoluta dal circuito filogeneticamente più antico (costituito dalle afferenze del nervo vago e glossofaringeo al nucleo del tratto solitario) che contribuisce al mantenimento dell'omeostasi dell'organismo. Come conseguenza il concetto di interocezione è stato ridefinito più in generale come la percezione di *tutti* i segnali provenienti dal proprio corpo (Craig, 2002).

La capacità dell'individuo di percepire questi segnali viene indicata come accuratezza enterocettiva. Questa sembra essere correlata ad aspetti emotivi e cognitivi dell'individuo: alcune ricerche hanno dimostrato che le persone con un'accuratezza enterocettiva più alta hanno buone capacità di autoregolazione (Pollatos et al., 2007) e risultano migliori nei processi decisionali (Werner et al., 2009); inoltre queste persone mostrano maggiore attivazione fisiologica verso gli stimoli emotivi (Dunn et al., 2010) e una minore

flessibilità dei propri confini corporei (Tajadura-Jiménez e Tsakiris, 2013) rispetto a chi ha una minore accuratezza enterocettiva.

Nel complesso questi risultati suggeriscono che l'interocezione sia implicata nella regolazione del comportamento sociale. Un recente lavoro (Ferri et al., 2013) ha portato ulteriori evidenze a questa ipotesi, dimostrando che l'accuratezza enterocettiva correla positivamente con una migliore elaborazione di stimoli visuo-tattili presentati all'interno dello spazio peripersonale.

Il concetto di spazio peripersonale è stato introdotto da Rizzolatti e collaboratori (1981, 1997) in un lavoro in cui è stata studiata la risposta visiva di singoli neuroni della corteccia premotoria della scimmia. In particolare sono state individuate due tipologie di neuroni con proprietà visive: la prima è costituita da neuroni che si trovano soprattutto nella corteccia anteriore al solco arcuato, i quali si attivano quando lo stimolo si trova lontano dall'animale (nel suo spazio extrapersonale); la seconda invece si compone di neuroni presenti principalmente nella porzione caudale del solco arcuato e che rispondono in maniera selettiva a stimoli presentati vicino all'animale, nello spazio raggiungibile dal suo arto superiore, definito appunto spazio peripersonale. Questa seconda categoria di neuroni risponde inoltre anche a stimoli somatosensoriali. Per questo motivo tali neuroni sono stati definiti bimodali e svolgerebbero principalmente una funzione prassica. Sono quindi fondamentali per l'organizzazione del movimento (Rizzolatti et al., 1981, 1997).

La depressione è considerata una patologia che coinvolge la rappresentazione corporea e l'interocezione (Paulus e Stein, 2010). Alcuni studiosi, ipotizzando che i sintomi depressivi siano inversamente correlati con l'accuratezza enterocettiva, hanno indagato la relazione tra sintomi depressivi e interocezione sia in partecipanti sani (Pollatos, Traut-Mattausch e

Schandry, 2009) che in pazienti depressi (Dunn *et al.*, 2007), con risultati non sempre univoci. Il problema principale sembra essere dovuto al fatto che alti livelli di depressione spesso si accompagnano ad alti livelli di ansia che, al contrario, correla positivamente con l'accuratezza enterocettiva (Paulus e Stein, 2010; Dunn *et al.*, 2007; Dunn *et al.*, 2010).

Oltre ad un'accuratezza enterocettiva anomala, i pazienti depressi sembrano avere anche una regolazione vagale compromessa (Rottenberg *et al.*, 2007).

Un indice della risposta autonoma è rappresentato dall'Aritmia Sinusale Respiratoria (in inglese *Respiratory Sinus Arrhythmia*, RSA), un fenomeno cardiorespiratorio caratterizzato dalle normali fluttuazioni del battito cardiaco (HR) legate alla respirazione (Berntson *et al.*, 1997). L'RSA è un indicatore dell'influenza della branca mielinizzata del nervo vago sul cuore, che secondo la Teoria Polivagale media il comportamento e la disponibilità all'interazione sociale (Porges, 2003, 2007). Nel corso della filogenesi nei mammiferi e in particolare nei primati si è evoluto un sistema neurale deputato alla regolazione degli stati viscerali, il quale sarebbe coinvolto anche nella regolazione del coinvolgimento sociale e del comportamento difensivo, domini disfunzionali in diverse patologie psichiatriche (Porges, 2003). Il sistema sarebbe il Sistema Nervoso Autonomo (SNA), quella parte del sistema nervoso che regola appunto le funzioni viscerali (Porges, 2003, 2007). Elementi importanti che segnalano la disponibilità all'interazione sociale sono la prossimità fisica e le espressioni facciali. Queste ultime in particolare non sono comportamenti volontari, ma sono regolati dalle vie corticobulbari attraverso le branche di cinque nervi cranici che controllano i muscoli facciali, tra cui il nervo Vago (X nervo cranico). L'origine del sistema neurale coinvolto nel coinvolgimento sociale, deputato anche alla regolazione delle espressioni facciali, è strettamente legato alla filogenesi del SNA. In particolare nel corso dell'evoluzione i muscoli facciali, acquisendo oltre che funzioni di ingestione anche

funzioni sociali, hanno dato origine ad una nuova componente del nervo Vago, il Vago Mielinizzato, il quale è controllato dal nucleo ambiguo, situato nel tronco dell'encefalo (Porges, 2003).

Stando così le cose, gli effetti di una compromissione del sistema che regola il comportamento sociale, come nel caso della depressione, potrebbero essere non solo comportamentali, ma anche autonomici. Nello specifico, gli effetti neurofisiologici sarebbero caratterizzati da una diminuita influenza del vago mielinizzato sul cuore, con un potenziamento dell'attività del sistema simpatico e del vago dorsale non mielinizzato, cioè i due sistemi del sistema nervoso autonomo fisiologicamente meno recenti. Da un punto di vista comportamentale questo determinerebbe una diminuita disponibilità al coinvolgimento sociale (Porges, 2003).

Valori di RSA bassi o inappropriati al contesto sono stati associati a deficit di autoregolazione e sembrano caratterizzare il Disturbo Depressivo Maggiore (Rottenberg et al., 2005), come dimostrato da studi che suggeriscono che i livelli di RSA a riposo (Berger et al., 2012; Hamilton e Alloy, 2017) e durante compiti di reattività (Rottenberg et al., 2007) siano più bassi in pazienti depressi rispetto a controlli sani.

Lo scopo dell'esperimento descritto in questa tesi è quello di valutare se l'accuratezza enterocettiva influenzi diversamente la regolazione autonoma (RSA) durante l'interazione sociale, a diverse distanze sociali, in pazienti depressi rispetto ad un gruppo di partecipanti sani, con un paradigma sperimentale simile a quello utilizzato da Ferri e collaboratori (2013).

L'interazione sociale è stata valutata attraverso due compiti, uno Sociale e uno Non Sociale, effettuati a diverse distanze sociali: nello spazio extrapersonale, nello spazio peripersonale e nello spazio personale.

Poiché la depressione sembra essere caratterizzata da disturbi enterocettivi (Paulus e Stein, 2010), e dal momento che questa patologia comporta anche un minor interesse della persona per l'interazione sociale (American Psychiatric Association APA, 2013), ci si aspetta che il gruppo di pazienti mostri un'accuratezza enterocettiva e una risposta autonoma minori rispetto a quello di controllo.

# 1. L'interocezione

Il concetto di interocezione emerge per la prima volta in un'opera di Sherrington (1906). L'autore, pur non adoperando direttamente il termine *interocezione*, che verrà coniato qualche decennio più tardi, si serve di questo costrutto per riferirsi a quelle sensazioni che provengono dalla superficie interna del corpo, contrapponendola all'esterocezione, che rimanda invece alle sensazioni che derivano dalla superficie esterna (Ceunen, Vlaeyen e Van Diest, 2016).

A partire da allora il termine interocezione è stato utilizzato per indicare l'insieme delle sensazioni che originano dall'interno del nostro corpo, in particolare dai visceri. Così definita l'interocezione si distingue chiaramente dalla *propriocezione*, che è la percezione dei segnali provenienti dalla pelle e dall'apparato muscoloscheletrico, e si contrappone inoltre all'*esterocezione*, che invece si riferisce a quelle sensazioni ben discriminabili, prodotte da stimoli esogeni, ovvero che hanno origini esterne all'individuo, in cui rientrano, tra gli altri, la temperatura e il dolore (Craig, 2002, 2003). Tuttavia, come fanno notare Ceunen, Vlaeyen e Van Diest (2016), molte sensazioni che potremmo definire enterocettive hanno origine da stimoli esogeni, per esempio quelle gastro-intestinali provocate dall'ingestione di sostanze esterne all'organismo. Ne consegue che la demarcazione tra sensazioni enterocettive ed esteroceettive non è così netta, e che il concetto di interocezione deve essere rielaborato per diventare più inclusivo (Ceunen, Vlaeyen e Van Diest, 2016).

Craig (2002) è stato uno dei primi a sostenere questa posizione. L'autore ha dimostrato che nel cervello dei primati esiste un sistema neurale deputato alla rappresentazione di tutti gli stati fisiologici del corpo, evolutosi a partire da un meccanismo filogeneticamente più

antico preposto al mantenimento dell'omeostasi dell'organismo. Per questo motivo oggi la maggior parte degli studiosi è d'accordo nel considerare l'interocezione come la percezione degli stati fisiologici provenienti da *tutti* i tessuti del corpo e non solamente quelli provenienti dai visceri, per riferirsi ai quali sarebbe più appropriato, secondo Ceunen, Vlaeyen e Van Diest (2016) utilizzare il termine *viscerocezione*.

### **1.1 Consapevolezza enterocettiva, accuratezza enterocettiva e sensibilità enterocettiva**

Per definire la capacità individuale di percepire i segnali fisiologici interni si usa il termine accuratezza enterocettiva (Ceunen et al., 2013; Garfinkel e Critchley, 2013; Garfinkel et al., 2014). Per riferirsi a questa abilità, tuttavia, alcuni ricercatori (e.g. Herbert et al., 2012; Terasawa et al., 2012) hanno utilizzato anche altri termini, quali sensibilità enterocettiva e consapevolezza enterocettiva.

Recentemente diversi autori come Ceunen e collaboratori (2013) e Garfinkel e Critchley (2013, 2014) hanno portato all'attenzione la necessità di un uso più discriminativo di tali termini, suggerendo che non siano sinonimi ma che si riferiscano piuttosto a dimensioni diverse dell'interocezione.

Ceunen e collaboratori (2013) si sono occupati della questione in risposta ad un lavoro di Herbert e colleghi (2012) sulla relazione tra processi omeostatici e interocezione. Questa è stata valutata da Herbert e colleghi (2012) attraverso il *mental tracking method* di Schandry (1981), un compito che richiede ai soggetti di contare i propri battiti cardiaci percepiti in quanto segnali enterocettivi, senza feedback fisiologici. Il compito è stato effettuato dai partecipanti prima e dopo 24h di digiuno; i risultati hanno dimostrato un incremento nell'abilità di discriminare i battiti cardiaci dopo la deprivazione da cibo, correlata a cambiamenti dell'attività autonoma e cardiaca. Herbert e collaboratori (2012)

hanno quindi concluso che le modificazioni autonome possono intensificare nel complesso quella che loro chiamano consapevolezza enterocettiva.

Ceunen e colleghi (2013) hanno messo in discussione queste conclusioni: a loro avviso ciò che è stato davvero valutato nello studio di Herbert e altri (2012) è l'accuratezza enterocettiva (in inglese *interoceptive accuracy*, IAc), quindi l'oggettiva capacità dell'individuo di percepire i segnali enterocettivi, e non la consapevolezza enterocettiva (in inglese *interoceptive awareness*, IAw) che invece sarebbe una capacità metacognitiva, relativa a quanto l'individuo ritenga di essere accurato in questo genere di compito (Ceunen et al., 2013).

Anche Garfinkel e Critchley (2013) sostengono la necessità di una distinzione tra consapevolezza enterocettiva ed accuratezza enterocettiva. In un articolo recente gli autori hanno elaborato un modello dell'interocezione composto da tre diverse dimensioni (*ibidem*):

1. *Sensibilità enterocettiva*: la tendenza ad essere focalizzato sugli stati fisiologici del proprio corpo;
2. *Accuratezza enterocettiva*: l'oggettiva capacità di percepire i propri segnali corporei;
3. *Consapevolezza enterocettiva*: la percezione soggettiva che l'individuo ha circa la propria capacità di percepire i segnali enterocettivi.

A dimostrazione della legittimità di questa differenziazione, Garfinkel e Critchley (2013) citano alcuni studi (e.g. Mcfarland, 1975; Whitehead *et al.*, 1977) che hanno indagato la relazione tra quelle che essi hanno definito accuratezza enterocettiva e sensibilità enterocettiva, sottolineando come tali lavori non sempre hanno rilevato una significativa relazione tra questi due aspetti (Garfinkel e Critchley, 2013).

Il modello teorizzato da Garfinkel e Critchley (2013) è stato testato dagli stessi autori in uno studio (Garfinkel et al., 2014) condotto su un campione di 80 partecipanti, che ha confermato che accuratezza enterocettiva, sensibilità enterocettiva e consapevolezza enterocettiva sono dimensioni dissociabili e non necessariamente correlate tra loro. Per gli autori questo sarebbe dovuto alla dissociazione tra il substrato neurale deputato all'elaborazione dei segnali corporei, l'insula anteriore destra in primis, e quello soggiacente ai processi di percezione, interpretazione ed uso cosciente (per motivi affettivi, cognitivi e motivazionali) di questi segnali, verosimilmente la corteccia cingolata anteriore e le aree orbitofrontali (Garfinkel et al., 2014).

Una disgiunzione tra accuratezza enterocettiva e consapevolezza enterocettiva è emersa anche nello studio di Khalsa e colleghi (2008). Gli autori hanno confrontato l'IAC, misurata attraverso un compito di percezione dei battiti cardiaci, in due gruppi di individui esperti in tecniche di meditazione e in un gruppo di controllo, ipotizzando che i primi due gruppi avrebbero mostrato una maggiore capacità di percepire i propri battiti cardiaci rispetto ai non esperti di meditazione. Ai soggetti è stato chiesto inoltre di fornire un giudizio personale sulla difficoltà del compito e sulla loro prestazione (quindi una valutazione della propria consapevolezza enterocettiva), sia prima che dopo aver svolto il compito.

I risultati di questo lavoro non hanno confermato l'ipotesi iniziale dei ricercatori: i tre gruppi non differivano relativamente all'IAC, dal momento che la prestazione dei due gruppi di meditatori esperti al compito di percezione dei battiti non è stata migliore rispetto al gruppo di controllo. Tuttavia i meditatori esperti di entrambi i gruppi hanno valutato come meno difficile il compito e hanno fornito un giudizio più positivo rispetto alla loro accuratezza nella discriminazione dei propri battiti cardiaci rispetto al gruppo di controllo

(Khalsa et al., 2008). In base ai risultati emersi da questo studio si può concludere che l'accuratezza enterocettiva non differisca tra meditatori esperti e meditatori non esperti, mentre la consapevolezza enterocettiva sì.

L'accuratezza enterocettiva viene considerata una variabile di tratto (Werner, Kerschreiter, Kindermann, & Duschek, 2013), anche se alcuni lavori suggeriscono che questa capacità possa essere incrementata in circostanze particolari (Ainley et al., 2013; Maister e Tsakiris, 2014; Maister, Hodossy e Tsakiris, 2017). Nello studio di Ainley e collaboratori (2013) i partecipanti con una bassa accuratezza enterocettiva hanno mostrato un incremento nella prestazione al metodo Schandry (1981) effettuato mentre guardavano se stessi riflessi in uno specchio, suggerendo che l'auto-osservazione possa influire sull'IAC. Maister, Hodossy e Tsakiris (2017) hanno ampliato questi risultati, dimostrando che un incremento dell'IAC si ottiene anche quando i partecipanti, che di base mostrano una bassa IAC, guardano il volto del proprio partner. Ciò agirebbe da “specchio sociale” fornendo informazioni importanti su se stessi (Maister, Hodossy e Tsakiris, 2017).

## **1.2 Metodi di valutazione dell'accuratezza enterocettiva**

L'accuratezza enterocettiva può essere misurata attraverso compiti che richiedono al partecipante di percepire segnali fisiologici come il battito cardiaco o l'attività gastrointestinale; tuttavia i metodi maggiormente utilizzati sono quelli di rilevazione dei battiti cardiaci (e.g. Schandry, 1981; Whitehead et al., 1977). Ciò avviene principalmente per ragioni pratiche: questi sono metodi non invasivi che richiedono all'individuo di concentrarsi sui propri battiti cardiaci, fenomeni frequenti e ben distinguibili rispetto ad altri stimoli enterocettivi (Garfinkel et al., 2014). L'abilità di percepire i segnali cardiaci

sembra essere comunque correlata con la capacità di percepire cambiamenti nell'attività gastrointestinale (Whitehead e Drescher, 1981; Herbert et al., 2012).

I due compiti di rilevazione dei battiti cardiaci più comuni sono il *mental tracking method* (Schandry, 1981) e l'*heartbeat discrimination task* (Whitehead et al., 1977).

Il primo è stato concepito da Schandry (1981). L'autore, partendo dall'assunto che l'interocezione (da lui definita "viscerocezione") sia un aspetto importante dell'esperienza emotiva, ha ipotizzato che le differenze individuali nella percezione dei segnali enterocettivi coincidano con una diversa intensità con cui le emozioni vengono vissute. Come misura dell'accuratezza enterocettiva Schandry (1981) ha scelto la percezione dei battiti cardiaci. Il compito richiedeva ai partecipanti di contare silenziosamente i battiti che riuscivano a percepire per brevi periodi di durata variabile, e di comunicarli allo sperimentatore al termine di ogni trial. Gli intervalli di tempo erano tre, della durata di 25, 35 e 45s. Contemporaneamente al conteggio dei battiti veniva rilevato l'ECG del partecipante. L'accuratezza enterocettiva del soggetto è stata poi calcolata partendo dalla differenza tra i battiti effettivi (registrati mediante ECG) e quelli riferiti, diviso per il numero dei battiti effettivi (Schandry, 1981; Brener e Ring, 2016).

Un altro paradigma frequentemente utilizzato per la valutazione dell'accuratezza enterocettiva è l'*heartbeat discrimination task*, ideato inizialmente da Whitehead e collaboratori (1977). Questa procedura richiede ai partecipanti di decidere se i propri battiti cardiaci si verificano in concomitanza o in ritardo rispetto ad uno stimolo esterno, ad esempio un suono o un flash. Il paradigma classico (Whitehead et al., 1977) prevede il confronto con due serie di stimoli acustici; la prima viene presentata dopo 128ms l'onda R dell'ECG (stimolo coincidente, indicato con S+), sulla base del fatto che è più probabile che i battiti cardiaci vengano percepiti attraverso i recettori vascolari, i quali vengono

attivati dalla pressione sanguigna appunto dopo circa 128ms dopo la contrazione ventricolare; la seconda serie di stimoli, quelli posticipati rispetto al battito (S-), viene presentata invece dopo 384ms, poiché dopo questo intervallo di tempo gli eventi discriminabili legati ad un ciclo cardiaco dovrebbero terminare (Knoll e Hodapp, 1992; Brener e Kluviste, 1988).

Entrambi questi metodi sono stati sottoposti a diverse critiche. Il dubbio principale rispetto al metodo Schandry (1981) riguarda il fatto che la prestazione non rifletta l'effettiva abilità dei soggetti nel discriminare i battiti cardiaci, ma che sia piuttosto influenzata dalla loro convinzione su quanto spesso questi battiti si verificano (Brener e Ring, 1996; Ring et al., 2015; Brener e Ring, 2016). Ring e Brener (1996), ad esempio, hanno condotto uno studio in cui i partecipanti hanno inizialmente dato una stima della frequenza del loro battito cardiaco, e successivamente hanno eseguito il compito di Schandry (1981) in diverse posizioni: seduti, supini, in piedi e dopo aver svolto un esercizio fisico. La percezione dei battiti cardiaci è risultata più accurata in quest'ultima posizione, probabilmente grazie all'incremento della frequenza cardiaca che ha reso i battiti maggiormente discriminabili; inoltre in tutte le condizioni i battiti riferiti sono risultati più simili a quelli precedentemente stimati piuttosto che a quelli effettivi. Gli autori hanno concluso che il compito di Schandry (1981) è effettivamente influenzato dalle credenze dell'individuo (Ring e Brener, 1996).

I risultati sono stati confermati in un esperimento condotto recentemente dagli stessi autori (Ring et al., 2015).

L'*heartbeat discrimination task* (Whitehead et al., 1977) sembrerebbe essere meno incline a questo tipo di critica, nonostante non sia comunque immune da critiche. Il problema

principale di questo paradigma è la sua difficoltà, infatti solo il 25% dei partecipanti risulta accurato in questo tipo di compito (Phillips et al., 1999; Brener e Ring, 2016).

Diversi autori (e.g. Katkin et al., 1981; Störmer et al., 1989) hanno modificato la procedura originale nel tentativo di rendere le due serie di stimoli (contingenti e non contingenti) maggiormente discriminabili. Katkin e colleghi (1981), ad esempio, hanno allungato i *trials S-* di 30ms; tuttavia queste modifiche si sono rivelate poco utili, poiché anche in questo caso si è visto che solo un individuo su quattro ha una prestazione migliore di quanto non accadrebbe se rispondesse in maniera casuale.

Anche Störmer e colleghi (1989) hanno apportato delle modifiche al paradigma di Whitehead e altri (1977). Nella loro ricerca (Störmer et al., 1989) il ritardo nella presentazione degli stimoli rispetto al battito non viene deciso a priori, ma sulla base del ciclo cardiaco dell'individuo: lo stimolo contingente è posticipato di un quarto del periodo che intercorre tra un battito e l'altro, mentre quello non contingente di tre quarti. In effetti con queste modifiche la prestazione dei soggetti sottoposti alla variante di Störmer (Störmer et al., 1989) è migliore di quanto non accada con il metodo Whitehead (Whitehead et al., 1977; Brener e Ring, 2016).

Una questione ancora aperta riguarda il grado di accordo tra il metodo Schandry (1981) e quello Whitehead (Whitehead et al., 1977), dal momento che non sempre gli studi che se ne sono occupati (Phillips et al., 1999; Schulz et al., 2013) hanno evidenziato una correlazione significativa tra le prestazioni dei partecipanti in questi due compiti. Schulz e colleghi (2013), ad esempio, hanno dimostrato che lo stress influisce in maniera diversa sull'accuratezza enterocettiva a seconda che venga misurata attraverso il metodo Schandry (1981) o attraverso il metodo Whitehead (Whitehead et al., 1977), risultando maggiore nel primo caso rispetto al secondo (Schulz et al., 2013).

Anche Phillips e collaboratori (1999), in uno studio su quanto le credenze degli individui circa la propria frequenza cardiaca condizionino il metodo Schandry (1981) e quello Whitehead (Whitehead et al., 1977), suggeriscono che queste due procedure non siano poi così simili; i loro risultati hanno dimostrato infatti che i partecipanti accurati nel metodo Schandry (1981) non hanno una prestazione migliore di quelli meno accurati nel compito di Whitehead (Whitehead et al., 1977). Eppure, in maniera controintuitiva, coloro che hanno mostrato prestazioni migliori nel metodo Whitehead (Whitehead et al., 1977) sono risultati accurati anche nel metodo Schandry (1981; Phillips et al., 1999).

Diversi autori (Knoll e Hodapp, 1992; Hart e et al., 2013; Garfinkel et al., 2014) hanno invece trovato relazioni significative tra i due metodi. Knoll e Hodapp (1992) hanno confrontato il metodo di Schandry (1981) con la variante del metodo di discriminazione di Störmer (Störmer et al., 1989). In base alle prestazioni mostrate separatamente nei due compiti, i partecipanti sono stati divisi in quattro gruppi: molto accurati, accurati, poco accurati, per niente accurati. Nonostante le prestazioni dei partecipanti fossero comparabili solo per i due gruppi estremi (molto accurati e per niente accurati), i due metodi presi nel loro insieme sono risultati positivamente correlati. Gli autori concludono quindi che questi paradigmi, pur presentando delle differenze, sono nel complesso equiparabili (Knoll e Hodapp, 1992).

Ugualmente Hart e colleghi (2013) hanno comparato l'accuratezza enterocettiva misurata con il metodo Schandry (1981) e con una variante (Katkin et al., 2001) del metodo Whitehead (Whitehead et al., 1977): i risultati hanno dimostrato che le prestazioni dei partecipanti nei due compiti sono positivamente correlate, e gli autori hanno suggerito che i due metodi misurino lo stesso costrutto (Hart et al., 2013).

Anche Garfinkel e collaboratori (2014), infine, hanno fornito dati in questo senso, trovando che le misurazioni fornite dal compito di Schandry (1981) e da quello di discriminazione dei battiti (Katkin et al., 1983) fossero positivamente correlate. Gli autori fanno inoltre notare che gli studi che non hanno trovato relazioni significative tra i due metodi spesso hanno un campione costituito da pochi partecipanti (Garfinkel et al., 2014).

Vi sono almeno due studi che hanno dimostrato che i metodi di percezione dei battiti cardiaci correlano con metodi di rilevazione dei segnali gastrointestinali (Whitehead e Drescher, 1981; Herbert et al., 2012). Whitehead e Drescher (1981) hanno misurato la percezione dell'attività dello stomaco attraverso la tecnica Stunkard (Stunkard e Fox, 1971), inducendo delle contrazioni nello stomaco dei partecipanti attraverso un catetere a perfusione e richiedendo loro di decidere se la contrazione fosse simultanea o meno rispetto ad uno stimolo luminoso. In seguito, ai partecipanti è stato chiesto di svolgere il compito di detezione dei battiti cardiaci (Whitehead et al., 1977). Gli autori hanno trovato una correlazione positiva tra l'accuratezza nella percezione delle contrazioni dello stomaco e l'accuratezza nella percezione dei battiti cardiaci, suggerendo che possa esserci una tendenza generalizzata a focalizzarsi sugli eventi viscerali (Whitehead e Drescher, 1981).

Anche Herbert e colleghi (2012) hanno confrontato la percezione cardiaca con la percezione dei segnali gastrointestinali, utilizzando rispettivamente il compito di Schandry (1981) e il Water Load Test (WLT, Jones et al., 2003), un metodo che richiede ai soggetti di bere dell'acqua fino a quando non percepiscono i primi segnali di pienezza. I partecipanti hanno completato prima il compito di percezione dei battiti cardiaci e poi il WLT. I risultati hanno dimostrato che un'accuratezza enterocettiva maggiore è inversamente correlata con il volume di acqua ingerito, anche se chi ha percepito più accuratamente i battiti cardiaci, rispetto a chi ha mostrato un'accuratezza peggiore, non ha

fornito una valutazione diversa riguardo le sensazioni di pienezza e nausea dopo aver bevuto. Per gli autori i partecipanti con una migliore accuratezza enterocettiva potrebbero aver percepito subito i primi segnali di pienezza e quindi bevuto di meno rispetto a chi è stato meno accurato nel compito di Schandry (1981), che invece ha dovuto bere di più per sentire più chiaramente un senso di pienezza. Per gli autori questi risultati dimostrano che l'accuratezza nella percezione dei battiti cardiaci è correlata con una maggiore sensibilità dell'attività gastrica, supportando le conclusioni di Whitehead e Drescher (1981) circa l'esistenza di una sensibilità generale per i segnali enterocettivi (Herbert et al., 2012).

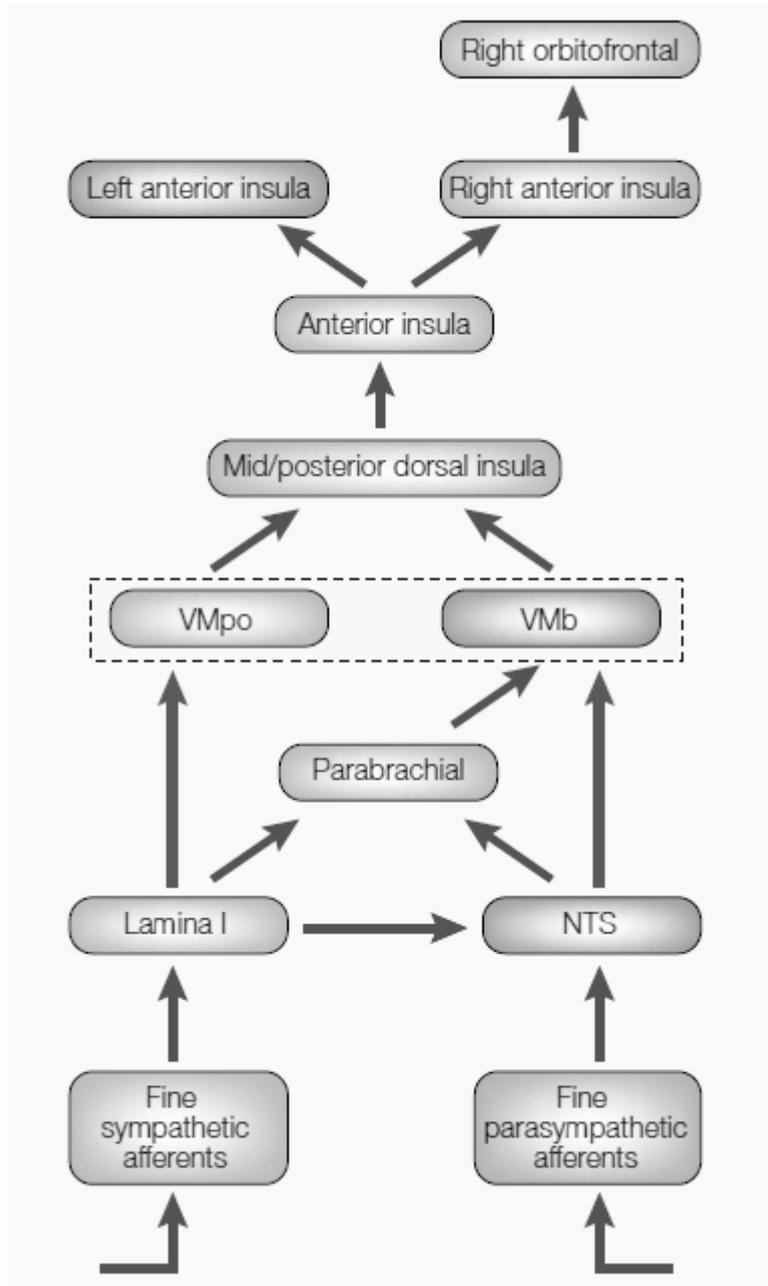
### **1.3 Basi neurali dell'interocezione**

Basandosi su studi di neuroanatomia, Craig (2002, 2003) ha suggerito che le informazioni riguardanti gli stati fisiologici del corpo vengano convogliate dal sistema lamina I-spinotalamocorticale verso i centri enterocettivi, primi fra tutti l'insula e le corteccie orbitofrontali.

Il tratto spinotalamico è una delle vie del sistema anterolaterale che veicola informazioni somatosensoriali relative al tatto protopatico, al caldo, al freddo, al prurito e al dolore. Questo sistema riceve afferenze da parte delle fibre di piccolo diametro mieliniche (fibre A $\delta$ ) e amieliniche (fibre C) che terminano prevalentemente nelle lamine I e II delle corna grigie posteriori del midollo spinale; da qui i neuroni di secondo ordine (localizzati nelle lamine I e V) proiettano ai cordoni anterolaterali controlaterali e ascendono verso le stazioni superiori.

Il tratto spinotalamico ha una componente filogeneticamente più recente, il fascio neospinotalamico, rappresentato dalle proiezioni dei neuroni di secondo ordine ai nuclei

sensoriali del complesso ventrobasale del talamo, e una componente più antica, il fascio paleo-spinotalamico, che proietta direttamente ai nuclei talamici aspecifici (Umiltà, 1999). La lamina I raccoglie quindi le informazioni provenienti da tutti i tessuti del corpo che viaggiano attraverso le fibre di piccolo calibro e le trasmette innanzitutto ai centri autonomici e omeostatici del midollo e del tronco dell'encefalo. Qui le afferenze provenienti dai neuroni della lamina I incontrano quelle dei nervi glossofaringeo e vago (rispettivamente IX e X nervo cranico) convogliate dal nucleo del tratto solitario (NTS); queste insieme rappresentano la totalità delle afferenze provenienti dall'interno del corpo.



**Figura 1.** Modificata da Craig (2002). Diagramma organizzativo dell'interocezione. "Sympathetic afferents": fibre afferenti di piccolo diametro che innervano i tessuti che inviano i loro input alla lamina I; "Parasympathetic afferents": fibre afferenti di piccolo diametro che inviano i loro input al nucleo del tratto solitario (NTS). Nei mammiferi queste attività vengono integrate nel nucleo parabrachiale (PB), che a sua volta proietta alla corteccia insulare attraverso il nucleo ventromediale basale del talamo (VMb). Nei primati esiste inoltre una proiezione diretta dalla lamina I al nucleo ventro-postero-mediale del talamo (VMpo), nonché una diretta proiezione proveniente dal NTS verso il VMb. Questi due nuclei insieme posseggono tutte le rappresentazioni delle afferenze omeostatiche controlaterali, che vengono proiettate topograficamente alla porzione medio-posteriore dorsale dell'insula. Negli esseri umani, questa rappresentazione corticale è nuovamente rappresentata nella porzione anteriore dell'insula dello stesso emisfero cerebrale. Queste ri-rappresentazioni forniscono le basi della soggettiva esperienza enterocettiva, la quale è trasmessa alla corteccia orbitofrontale, dove, nei mammiferi, è rappresentato il valore edonico.

Nei mammiferi uno dei maggiori target delle proiezioni della lamina I e del NTS è il nucleo parabrachiale (PB), il principale centro d'integrazione delle attività omeostatiche. Questo proietta al nucleo ventromediale basale del talamo (VMb), che a sua volta proietta alla corteccia cingolata anteriore (ACC) e alla corteccia dell'insula; insieme queste due regioni regolano i centri d'integrazione omeostatici del tronco encefalico. Inoltre nei primati la lamina I proietta all'ACC anche attraverso la porzione ventro-caudale del nucleo mediodorsale.

Nei primati i neuroni della lamina I inviano i loro assoni anche al nucleo ventroposteromediale del talamo (VMpo), che negli esseri umani è in proporzione molto più grande che negli altri primati. VMb e VMpo proiettano topograficamente alla "corteccia enterocettiva" (Craig, 2002), ovvero alla parte dorsale dell'insula, che risponde a stimoli nocivi, termici, al prurito, all'attività cardiorespiratoria, alla fame, alla sete e al tatto affettivo (vedi **Figura 1**).

La rappresentazione cosciente di queste sensazioni enterocettive sarebbe localizzata, secondo Craig (2003), a livello della corteccia insulare anteriore (AIC) destra. In uno studio di neuroimaging infatti Craig e collaboratori (2000) hanno notato che le valutazioni fornite dai partecipanti sull'intensità percepita di stimoli termici innocui non corrispondevano alla loro intensità reale. La percezione dei soggetti correlava con l'attività dell'insula anteriore destra (ipsilaterale alla stimolazione) e della corteccia orbitofrontale, mentre l'intensità effettiva era mappata nella porzione dorsale dell'insula posteriore (*ibidem*).

Dati a favore dell'importanza ricoperta dall'insula anteriore nell'interocezione sono stati trovati anche da Critchley e colleghi (2004) in uno studio fMRI su partecipanti sani. Durante la risonanza i partecipanti sono stati sottoposti a due compiti: uno che richiedeva

di valutare se il loro battito cardiaco fosse sincronizzato con un suono esterno o meno, per la valutazione dell'accuratezza enterocettiva, e un compito di controllo, esterocettivo, in cui i partecipanti dovevano valutare solo alcune qualità dei suoni presentati. Per avere un'ulteriore misura dell'interocezione, ai partecipanti è stato chiesto di compilare il Body Perception Questionnaire (BPQ; Porges, 1993), un questionario che permette di valutare, tra le altre cose, quanto l'individuo sia consapevole di percepire determinati segnali corporei (ad esempio il prurito). Infine, per indagare eventuali correlazioni tra ansia, depressione, interocezione e attivazione dell'insula, i partecipanti hanno compilato l'Hamilton anxiety scale (HAM-A; Hamilton, 1995) e il Beck Depression Inventory (BDI; Beck e Steer, 1993), usati rispettivamente per la quantificazione dei sintomi d'ansia e di depressione.

I dati hanno mostrato innanzitutto una correlazione positiva tra ansia e accuratezza enterocettiva, ma non tra quest'ultima e il BPQ. Per quanto riguarda i risultati fMRI, durante il compito enterocettivo rispetto a quello esterocettivo è emersa una maggiore attivazione bilaterale delle corteccie somatosensoriali, dell'insula anteriore e della corteccia frontale inferiore, nonché dell'ACC dorsale e della corteccia motoria supplementare. Coerentemente con quanto detto sopra, fra tutte le aree attivate l'AIC è risultata quella maggiormente correlata con l'accuratezza enterocettiva. Inoltre i risultati hanno dimostrato che l'attività dell'AIC correla positivamente anche con i sintomi ansiosi (Critchley et al., 2004).

Critchley e colleghi (*ibidem*) hanno inoltre riscontrato una correlazione positiva tra l'accuratezza enterocettiva e il volume della sostanza grigia dell'insula anteriore destra, nonché tra quest'ultima e la sottoscala del BPQ relativa alla consapevolezza corporea. Per gli autori questo dato, insieme alla correlazione positiva emersa tra ansia e AIC destra e tra

quest'ultima e l'IAC, supportano l'ipotesi che gli stati affettivi interni siano collegati alle risposte corporee che vengono rappresentate nell'insula anteriore destra.

In un lavoro più recente Craig (2009) ha affinato la sua ipotesi, suggerendo che le varie parti dell'insula siano implicate nella trasformazione sequenziale dei segnali enterocettivi in sentimento cosciente, in senso postero-anteriore. In particolare i segnali enterocettivi di base, ad esempio quelli provenienti dai visceri, sarebbero inizialmente proiettati all'insula posteriore per poi essere integrati con le informazioni motivazionali e contestuali man mano che si spostano verso la porzione anteriore di questa regione. L'insula possiederebbe quindi *tutte* le rappresentazioni degli stati interni dell'individuo e delle sue emozioni in un dato momento, e questo costituirebbe per l'autore la base della consapevolezza di sé.

Recentemente Zaki, Ian Davis e Ochsner (2012) hanno condotto uno studio fMRI per verificare direttamente l'ipotesi avanzata da Craig (2002, 2003, 2009) secondo la quale l'insula anteriore rappresenterebbe la base comune ai processi emotivi e ai processi enterocettivi. Durante la risonanza ai partecipanti sono stati mostrati dei video in cui alcune persone raccontavano delle storie connotate emotivamente, e hanno poi riferito la loro reazione emotiva in risposta a questi video. In seguito i partecipanti hanno svolto un compito enterocettivo in cui dovevano monitorare il proprio battito cardiaco.

Per quanto riguarda i correlati neurali del compito enterocettivo, in linea con gli studi precedentemente descritti (Craig, 2000, 2002, 2003, 2009; Critchley et al., 2004), è emersa un'attivazione del giro frontale mediale destro, della corteccia cingolata mediale e di un'area comprendente l'insula anteriore destra e l'adiacente opercolo frontale inferiore (IFO). Le aree reclutate per il compito emotivo sono state invece le cortecce prefrontale mediale, cingolata posteriore e i lobi temporali, nonché, significativamente, la stessa area coinvolta nel compito enterocettivo che comprende l'AIC destra e l'IFO. Questi risultati

forniscono chiare evidenze a favore dell'ipotesi che le rappresentazioni dei nostri stati interni, mappate nell'insula anteriore (Craig, 2009), siano strettamente connesse ai processi emotivi e al modo in cui vengono esperiti dall'individuo, contribuendo all'ipotesi della stretta connessione tra emozioni e consapevolezza corporea (Zaki, Ian Davis, Ochsner, 2012).

## 2. Il Disturbo Depressivo Maggiore

Nella classificazione della quinta edizione del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder (DSM-5, American Psychiatric Association APA, 2013), i disturbi depressivi comprendono un insieme di patologie che si contraddistinguono per la presenza di umore depresso o irritabile e senso di vuoto, accompagnati da sintomi fisici e psicologici che compromettono il funzionamento generale della persona. Questi disturbi si distinguono tra loro per esordio, durata e presunta eziologia.

Il disturbo depressivo più comune è il Disturbo Depressivo Maggiore (in inglese Major Depressive Disorder, MDD). Questo è costituito da una serie di episodi della durata di almeno due settimane, caratterizzati da netti cambiamenti cognitivi, emotivi e neurovegetativi della persona, con alcuni periodi di remissione (un periodo di almeno due mesi privo di sintomi, o con al massimo un paio di sintomi poco intensi). Con un singolo episodio è possibile fare una diagnosi di Episodio Depressivo Maggiore (in inglese Major Depressive Episode, MDE), sebbene sia molto più frequente un disturbo ricorrente (MDD). La caratteristica principale del MDE è la presenza, per almeno due settimane, di umore depresso e perdita d'interesse verso attività prima considerate stimolanti. Inoltre, per una diagnosi di MDE, l'individuo deve mostrare almeno tre fra i seguenti sintomi: insonnia o ipersonnia, aumento o riduzione dell'appetito, sentimenti d'impotenza o di eccessiva colpa, difficoltà di concentrazione o di prendere decisioni, rallentamento o agitazione psicomotoria, ricorrenti pensieri di morte (non solamente relativi al suicidio), ideazione suicidaria, tentativi di suicidio, suicidio. Questi sintomi, eccetto gli ultimi due, devono essere presenti tutti i giorni per quasi tutto il giorno. Alcune persone possono riportare disturbi somatici (ad esempio mal di testa o dolori addominali) piuttosto che umore

depresso, benché questo emerga comunque durante il colloquio clinico.

Il MDE, come tutte le patologie psichiatriche, comporta una compromissione del funzionamento della persona in ambiti importanti della sua vita, quale quello sociale, lavorativo ecc.

Negli USA la prevalenza ad un anno di questo disturbo è di circa il 7%, anche se può variare nettamente in base all'età dei pazienti: nella prima età adulta la prevalenza della malattia è tre volte superiore che a 60 anni. Inoltre, il rapporto maschio-femmina è di 1,5 a 3. Ciò nonostante, il decorso, la fenomenologia e la risposta al trattamento non sono diversi in base al genere né all'età, anche se in quest'ultimo caso qualche differenza esiste: nello specifico, il rischio di suicidio è più probabile in tarda età, così come l'ipersonnia e l'iperfagia sono più frequenti tra i giovani.

L'esordio può avvenire a qualsiasi età, sebbene sia più comune intorno ai vent'anni. Il decorso della patologia può variare molto da individuo a individuo: alcuni possono andare incontro a remissioni spontanee, soprattutto se sono stati soggetti a pochi episodi depressivi di breve durata. Dopo i periodi di remissione, tuttavia, una ricaduta è più probabile se l'esordio è avvenuto in giovane età, se gli episodi depressivi in passato sono stati ricorrenti e se i periodi di remissione non erano completamente privi di sintomi. Inoltre molti disturbi bipolari cominciano con un Episodio Depressivo Maggiore; ancora, specialmente se sono presenti sintomi psicotici, il Disturbo Depressivo Maggiore può sfociare in schizofrenia.

Spesso il MDD è accompagnato da ruminazione ossessiva, ansia, fobie, preoccupazioni per la salute. Tra le comorbilità troviamo disturbi di panico, anoressia nervosa, bulimia nervosa, disturbi di personalità, disturbo da uso di sostanze.

Nonostante i numerosi studi in proposito, le cause della depressione sono ancora sconosciute. Sicuramente l'eziologia del MDD è multifattoriale e chiama in causa variabili di natura neurobiologica e psico-sociale. Tradizionalmente dal punto di vista fisiopatologico la depressione è stata studiata in relazione all'ipotesi delle monoamine, secondo la quale il nucleo principale del disturbo depressivo è da ricercare in un deficit della trasmissione di neurotrasmettitori quali la serotonina e la noradrenalina, due importanti neurotrasmettitori degli impulsi nervosi (Hindmarch, 2002). Tuttavia, i recenti progressi scientifici hanno permesso di ampliare la visione neurobiologica delle cause della depressione. Ad esempio sono stati identificati alcuni geni che sembrano contribuire, attraverso l'interazione con eventi ambientali sfavorevoli, all'insorgere di diverse patologie psichiatriche, tra cui la depressione. Inoltre, almeno tre grandi categorie di meccanismi ormonali periferici sembrano implicati nella fisiopatologia della depressione: i fattori di crescita (famiglie di proteine in grado di stimolare la proliferazione cellulare), le citochine infiammatorie (molecole capaci di attivare l'intera cascata di mediatori caratteristici di una risposta infiammatoria) e l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA), il principale effettore della risposta individuale allo stress (Kupfer, Frank e Phillips, 2012).

Le tecniche di neuroimaging hanno permesso di evidenziare un'attività anomala in quelle aree coinvolte nei processi di regolazione delle emozioni e della ricompensa, aspetti che nei pazienti depressi risultano compromessi. Nello specifico questi circuiti comprendono alcune regioni sottocorticali come l'amigdala e il nucleo striato ventrale (implicati nei processi emotivi e della ricompensa), la regione prefrontale mediale e l'ACC, coinvolte nell'elaborazione e nella regolazione implicita delle emozioni, e infine le corteccie prefrontali ventro- e dorso-laterali, coinvolte nel controllo volontario e nella regolazione esplicita delle emozioni. Il sistema di elaborazione e regolazione delle emozioni è

modulato dalla serotonina, mentre quello della ricompensa è modulato dalla dopamina, un altro importante neurotrasmettitore la cui trasmissione risulta compromessa nella depressione (Kupfer, Frank e Phillips, 2012). Le tecniche di neuroimaging hanno dimostrato che questi sistemi hanno un'attività disfunzionale nei pazienti con MDD; in particolare una meta-analisi ha dimostrato un incremento dell'attività nel sistema neurale che supporta l'elaborazione delle emozioni (amigdala e corteccie prefrontali mediali), mentre un'attività ridotta è stata trovata nei sistemi coinvolti nella regolazione delle emozioni (e.g., corteccie prefrontali dorsolaterali) (Fitzgerald et al., 2008). Alcune ricerche (Meisenzahl et al., 2010; Cole et al., 2011) hanno inoltre dimostrato che i pazienti depressi presentano un volume ippocampale ridotto. L'ippocampo è una struttura corticale coinvolta nella memoria e nell'apprendimento, e questi dati rendono conto dei deficit attentivi ed esecutivi mostrati dai pazienti con MDD (Rock et al., 2014).

Il fatto che l'ereditabilità del Disturbo Depressivo Maggiore sia intorno al 30-40% e che la probabilità di una doppia diagnosi in gemelli monozigoti sia intorno al 50%, suggerisce che altri fattori oltre a quelli genetici siano implicati nella genesi della depressione, ovvero fattori ambientali quali eventi avversi infantili (Dalton, Kolshus, McLoughlin, 2013). Da una meta-analisi di Mandelli, Petrelli e Serretti (2015) è risultato che la probabilità di sviluppare sintomi depressivi aumenta se sono stati presenti traumi infantili; nello specifico l'abbandono è risultato il maggior fattore di rischio, in particolare nelle donne, seguito dall'abuso emotivo. Altri fattori di rischio emersi dalla meta-analisi sono l'abuso sessuale e fisico e la violenza domestica assistita, che in generale si associano al rischio di sviluppare diverse patologie psichiatriche (*ibidem*).

I pazienti affetti da MDD differiscono rispetto a un gran numero di caratteristiche, quali la gravità dei sintomi depressivi, l'età di esordio della patologia, la comorbidità con altre

psicopatologie, le strategie di *coping* (ovvero le strategie adottate per far fronte agli eventi stressanti) e le caratteristiche socio-economiche. Tenerlo presente è importante dal momento che tutti questi fattori influiscono in maniera significativa sulla prognosi dei pazienti (Gaynes et al., 2007). In particolare i principali fattori di rischio per la ricorrenza del MDD sono costituiti dall'esordio precoce, da episodi depressivi maggiori ricorrenti, dalla familiarità con un disturbo psichiatrico, da uno stile cognitivo negativo e da ripetuti eventi stressanti (APA, 2010). Anche la gravità dei sintomi depressivi è predittiva di una prognosi non favorevole, nonostante i pazienti in questo caso ricevano trattamenti farmacologici più intensi (Katon, Unützer e Russo, 2010).

### 3. Interocezione e depressione

Alcuni studi hanno investigato i correlati neuroanatomici, neuroendocrini e neurofisiologici della depressione, mostrando come nei pazienti depressi vi siano delle alterazioni nei sistemi deputati alla regolazione corporea, in particolare un'ipofunzionalità del SNA (e.g. Dawson, Schell e Catania, 1977) e un'iperattività dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (Plotsky, Owens e Nemeroff, 1998).

Questi dati sono coerenti con alcuni sintomi tipici della depressione, non solo quelli somato-vegetativi ma anche quelli riferibili alla sfera emotiva e cognitiva, come anedonia e difficoltà nei processi decisionali. Se è vero, com'è stato proposto da diversi autori (James, 1884; Damasio, 1994), che i segnali corporei influenzano i processi emotivi e cognitivi, i feedback provenienti da queste alterazioni somatiche potrebbero in qualche modo contribuire all'insorgenza e al mantenimento di patologie i cui sintomi principali sono riferibili a queste sfere (quindi non solo la depressione, ma anche i disturbi d'ansia, l'alessitimia e via dicendo) (Dunn et al., 2007).

In diversi lavori è stata indagata questa ipotesi, chiamando inevitabilmente in causa l'interocezione. Alcuni studi hanno saggiato direttamente l'abilità enterocettiva di pazienti con questi disturbi, in particolare disturbi depressivi e disturbi d'ansia (Dunn et al., 2007; Dunn et al., 2010), mentre altri hanno verificato, tramite tecniche di neuroimaging, il funzionamento di quelle aree notoriamente implicate nei processi omeostatici ed interocettivi, prima fra tutti l'insula (Paulus e Stein, 2010; Wiebking et al., 2010).

Dal momento che la depressione è considerata un disturbo che coinvolge anche la consapevolezza corporea e l'interocezione, ci si aspetta che i pazienti depressi abbiano

un'accuratezza enterocettiva minore rispetto agli individui sani, e di conseguenza un'attività anormale in quei circuiti neurali che sottostanno a questa abilità.

Dunn e collaboratori (2007), ad esempio, hanno indagato l'accuratezza enterocettiva, misurata attraverso il *mental tracking task* di Schandry (1981), e la consapevolezza enterocettiva, valutata attraverso il Body Consciousness Questionnaire (BCQ, Miller et al., 1981), in un gruppo di partecipanti moderatamente depressi, in un gruppo di pazienti con MDD e in un gruppo di controllo. Gli autori (Dunn et al., 2007) hanno ipotizzato che i due gruppi di partecipanti depressi avrebbero ottenuto punteggi più bassi rispetto al gruppo di controllo sia nell'accuratezza della percezione dei battiti cardiaci che nel questionario relativo alla consapevolezza corporea; inoltre hanno ipotizzato una correlazione positiva tra queste due misure.

In realtà i risultati non hanno confermato queste previsioni. Innanzitutto non è emersa nessuna differenza significativa tra gruppi rispetto ai punteggi ottenuti al BCQ; inoltre in nessuno dei tre gruppi questi sono risultati correlati con l'accuratezza enterocettiva. Questo dato, che non è stato sufficientemente spiegato da parte degli autori della ricerca, è in realtà in linea con quanto detto nel capitolo precedente a proposito dell'indipendenza dell'accuratezza enterocettiva e della consapevolezza enterocettiva. Il risultato più sorprendente, tuttavia, è che solo il gruppo moderatamente depresso ha mostrato un'accuratezza enterocettiva minore rispetto ai partecipanti di controllo. Al contrario il gruppo di pazienti con MDD ha mostrato una prestazione del tutto comparabile con quello di controllo: un incremento nella gravità dei sintomi è coinciso con un incremento dell'IAC, contrariamente a quanto previsto dall'ipotesi iniziale (Dunn et al., 2007).

Dunn e colleghi (2007) hanno fornito due possibili spiegazioni. La prima riguarda il trattamento farmacologico: è possibile che la differenza tra i due gruppi sperimentali

nell'accuratezza della percezione cardiaca fosse dovuta al fatto che il gruppo di pazienti con MDD, a differenza di quelli moderatamente depressi, assumesse un farmaco antidepressivo, l'Inibitore Selettivo della Ricaptazione della Serotonina (SSRI), che agisce anche sui sintomi somatici.

La seconda spiegazione fornita dagli autori consiste nel fatto che i pazienti con MDD avevano anche livelli d'ansia più elevati rispetto ai partecipanti con sintomi depressivi moderati. I pazienti più ansiosi potrebbero tendere a focalizzarsi maggiormente sui propri stati interni, e questo potrebbe essere il motivo per cui i pazienti con MDD dello studio di Dunn e collaboratori hanno mostrato un'IAC paragonabile a quella dei controlli rispetto ai partecipanti moderatamente depressi (Dunn et al., 2007).

Questa seconda ipotesi è stata saggiata da Dunn, Stefanovitch e altri (2010) in uno studio che ha valutato la correlazione tra IAC e i sintomi d'ansia e di depressione. In maniera interessante questi due disturbi non sono stati considerati seguendo il tradizionale approccio categoriale del DSM, ma in base al modello tripartito di Clark e Watson (1991). Questi due studiosi hanno indagato le specifiche proprietà dell'ansia e della depressione, constatando che questi due disturbi, nonostante le differenze, presentano alcuni aspetti in comune. A partire da queste osservazioni, Clark e Watson (1991) hanno suggerito che sia più utile fare una diagnosi mista di ansia e depressione, proponendo un sistema tripartito composto da iperattività fisiologica (propria dell'ansia), anedonia (specifico della depressione) e affettività negativa generale (comune a entrambe).

Dunn, Stefanovitch e collaboratori (2010) hanno rilevato questi sintomi in un gruppo di soggetti affetti da disturbi d'ansia e depressione, senza distinguerli in base alla loro patologia, attraverso il Mood and Anxiety Symptom Questionnaire (MASQ-S; Clark e Watson, 1991). Dai risultati è emerso che solo l'iperattivazione fisiologica tipica dell'ansia

correla positivamente con l'IAC, indipendentemente da tutti gli altri fattori rilevati dal MASQ-S; inoltre, questa correlazione diminuisce con l'aumentare dell'anedonia, specifica della depressione (Dunn et al., 2010).

Secondo Dunn e colleghi (2010), questi risultati confermano la seconda interpretazione fornita da Dunn e collaboratori (2007) per l'anomala correlazione positiva tra la gravità dei sintomi depressivi e l'IAC: i pazienti con disturbi d'ansia che mostrano un'alta accuratezza enterocettiva sarebbero quelli con livelli di anedonia meno intensi; viceversa i pazienti con MDD che ottengono bassi risultati al compito di Schandry (1981) sono quelli con minore iperattivazione fisiologica (Dunn et al., 2010).

Anche Pollatos e colleghi (2009) hanno trovato dati a favore di una relazione negativa tra depressione e accuratezza enterocettiva in uno studio condotto su individui sani. I partecipanti hanno compilato lo State-Trait Anxiety Inventory (STAI; Spielberger et al., 1983) per la valutazione dell'ansia e il Beck Depression Inventory (BDI-II; Beck et al., 1961) per la misurazione della depressione; in seguito hanno effettuato un compito di percezione dei battiti (Schandry, 1981). Dai risultati è emerso che l'accuratezza enterocettiva correla positivamente con i sintomi d'ansia e negativamente con i sintomi depressivi, così come riportato da altre ricerche (Domschke et al., 2010; Dunn et al., 2007; Dunn et al., 2010), e che l'ansia influisce sulla relazione tra depressione e IAC. Il dato interessante è che, contrariamente a quanto dimostrato da Dunn e collaboratori (2010), solo quando si consideravano alti livelli d'ansia la relazione tra depressione e accuratezza enterocettiva rimaneva negativa. Per gli autori (Pollatos et al., 2009) questo potrebbe essere dovuto al fatto che livelli d'ansia più elevati portano l'individuo a concentrarsi maggiormente sull'ambiente circostante, percepito come pericoloso. Gli stessi autori tuttavia suggeriscono di trattare questi dati con prudenza, dal momento che lo studio è stato

condotto su individui sani e non su pazienti con diagnosi di depressione e ansia, in cui questa relazione potrebbe essere diversa (Pollatos et al., 2009).

Questi studi supportano l'idea che ansia e depressione, almeno in relazione all'interocezione, siano due aspetti difficilmente separabili, motivo per cui vengono spesso considerati insieme. In una review sull'argomento Paulus e Stein (2010) hanno passato in rassegna diversi studi di neuroimaging che hanno dimostrato come la corteccia dell'insula sia implicata nella regolazione dell'umore e dell'ansia. Nello specifico queste ricerche hanno trovato un'iperattivazione di quest'area cerebrale sia nei disturbi depressivi che in quelli d'ansia; dal momento che l'insula è una struttura fondamentale per l'interocezione, tale attività abnorme potrebbe essere tra le cause dei problemi enterocettivi mostrati da questi pazienti (Paulus e Stein, 2010).

Paulus e Stein (2010), considerando che ansia e depressione si caratterizzano anche per un'anomala esperienza di sé, suggeriscono che l'alterata capacità enterocettiva mostrata da queste categorie di pazienti sia dovuta principalmente a credenze erronee circa i propri stati interni. In particolare i pazienti ansiosi tenderebbero ad interpretare questi segnali come predittivi di un evento nocivo, mentre quelli depressi propenderebbero verso una valutazione negativa di sé. Per argomentare meglio la loro ipotesi, gli autori (Paulus e Stein, 2010) si rifanno al concetto di *alliestesia* introdotto da Cabanac (1971), secondo il quale la valutazione edonica di uno stimolo non è statica, ma dipende dagli stati interni che l'individuo si trova ad esperire in quel momento. Di conseguenza Paulus e Stein (2010) propongono che la principale disfunzione nell'ansia e nella depressione sia quella dell'alliestesia, che sarebbe causata dalle credenze scorrette circa i propri segnali corporei. Di fatto i pazienti ansiosi e quelli depressi non sarebbero capaci di ignorare i segnali

corporei trascurabili, interpretando tutte le afferenze enterocettive in maniera negativa, sulla base delle loro credenze scorrette. La base neurale di questa disfunzione sarebbe proprio l'iperattivazione dell'insula e delle aree corticali mediali ad essa collegate (come la corteccia cingolata e le aree prefrontali) (Paulus e Stein, 2010).

Anche Wiebking e colleghi (2010) hanno riscontrato un'iperattivazione dell'insula in pazienti affetti da MDD. Gli autori (Wiebking et al., 2010) hanno confrontato i risultati ottenuti da un gruppo di pazienti depressi e da un gruppo di controllo relativamente a due compiti condotti durante uno studio fMRI. Si trattava di un compito di interocezione, in cui si chiedeva ai partecipanti di contare propri i battiti cardiaci, e di un compito di esterocezione, in cui invece si richiedeva ai partecipanti di contare dei suoni appena udibili (simili per tono e frequenza ai battiti cardiaci), usato principalmente come controllo. I due compiti erano separati da una condizione di riposo della durata di qualche secondo, in cui ai partecipanti veniva richiesto di rilassarsi e ridurre qualsiasi attività cognitiva. Inoltre, a tutti i soggetti è stato somministrato il Body Perception Questionnaire (Porges, 1993).

I pazienti con MDD hanno ottenuto punteggi più alti dei soggetti di controllo nelle scale del BPQ "Stress Response" (che richiede ai soggetti di indicare il grado di consapevolezza dei cambiamenti fisiologici conseguenti all'essere esposti ad una situazione stressante) e "Autonomic nervous system reactivity" (relativa alla reattività autonoma del soggetto), ma non nella sottoscala che valuta la consapevolezza dei processi corporei (Wiebking et al., 2010).

Per quanto riguarda i dati della risonanza, dal confronto tra il compito enterocettivo e quello esterocezionale è emersa un'attivazione bilaterale dell'insula anteriore e mediale durante la percezione cardiaca, coerentemente con quanto riscontrato in letteratura. Tuttavia quest'attivazione non è risultata significativamente differente tra i due gruppi. Al

contrario una differenza è emersa durante la condizione di riposo, in cui i pazienti hanno mostrato un'attività maggiore dell'insula rispetto ai soggetti di controllo; questa maggiore attivazione si è protratta anche fino al compito esteroceettivo, poiché anche in questo caso l'attività dell'insula è risultata maggiore nei pazienti. Dal momento che la condizione di riposo seguiva il compito enteroceettivo e precedeva quello esteroceettivo, Wiebking e collaboratori (2010) hanno proposto che la maggiore attivazione dell'insula durante la condizione di riposo rifletta una minore deattivazione di questa regione cerebrale nel gruppo sperimentale rispetto a quello di controllo. Inoltre la minore deattivazione è risultata positivamente correlata con la gravità dei sintomi della depressione (Wiebking et al., 2010).

## **4. Accuratezza enterocettiva e autoregolazione durante l'interazione sociale nel Disturbo Depressivo Maggiore**

### **4.1 Introduzione**

Nella vita di tutti i giorni, e in particolare nei contesti sociali, è fondamentale integrare le informazioni provenienti dall'esterno con quelle che originano dall'interno del proprio corpo è fondamentale (Ferri et al., 2013). L'insieme di questi segnali interni viene definito interocezione (Craig, 2002, 2003, 2009) e, oltre ad avere un ruolo fondamentale nell'omeostasi e nel mantenimento dell'integrità dell'organismo (*ibidem*), sembra implicata anche negli aspetti emotivi e cognitivi dell'individuo, nonché nella rappresentazione del Sé. Alcuni studi hanno infatti dimostrato che l'accuratezza enterocettiva influenza i processi decisionali e il modo in cui vengono esperite le emozioni (Dunn, Galton et al., 2010). Essa è implicata nella regolazione delle emozioni (Adolfi et al., 2017) e dei confini corporei (Tajadura-Jiménez e Tsakiris, 2012), correla con la malleabilità della rappresentazione del Sé (Tsakiris, Tajadura-Jiménez e Costantini, 2011) ed è coinvolta nell'attenzione e nell'elaborazione di stimoli visivi (Matthias et al., 2008), anche socialmente rilevanti (Ferri et al., 2013).

Una variabile autonoma legata all'autoregolazione durante l'interazione sociale è l'Aritmia Sinusale Respiratoria (RSA), un fenomeno cardiorespiratorio caratterizzato dalle normali fluttuazioni del battito cardiaco legate alla respirazione (Berntson et al., 1997). È stato infatti dimostrato che l'RSA è implicata nella regolazione emotiva (Porges e Doussard-Roosevelt, 1994; Butler, Wilhelm e Gross, 2006) e correla con la disposizione sociale, ovvero la propensione ad iniziare un'interazione sociale (Porges, 2003).

La difficoltà nell'intraprendere interazioni sociali e creare legami affettivi, definita anedonia sociale (Kupferberg, Bicks e Hasler, 2017), è una caratteristica importante della depressione (Steger e Kashdan, 2009). L'anedonia sociale può essere il risultato di diversi fattori, ad esempio mancanza di motivazione o ridotta risposta empatica verso le interazioni sociali (Kupferberg, Bicks e Hasler, 2017). L'accuratezza enterocettiva, così come l'RSA, sembrano essere compromesse nelle persone affette da depressione; in particolare alcuni studi suggeriscono che le persone depresse mostrino un'accuratezza enterocettiva minore degli individui sani (e.g. Dunn et al., 2007; Pollatos, Traut-Mattausch e Schandry, 2009), nonché bassi livelli di RSA a riposo (e.g. Berger et al., 2012; Hamilton e Alloy, 2017) e in risposta a dei compiti sperimentali (Rottenberg et al., 2007; Blysm et al., 2014). Ciò nonostante vi sono diverse lacune in letteratura. L'associazione tra consapevolezza corporea, interocezione e depressione non è ancora stata chiaramente stabilita (Blysm, Morris e Rottenberg, 2008); inoltre nessuno studio ad oggi, che io sappia, ha indagato i livelli di RSA in risposta a compiti sociali in un contesto sociale. Infine in nessuno studio è stata indagata l'associazione tra IAc e RSA in un campione di individui con un EMD in corso, controllando al contempo per i tratti di personalità; questo è fondamentale per stabilire se un'IAc deficitaria sia una caratteristica di stato o di tratto nei disturbi dell'umore.

Lo scopo dello studio descritto in seguito, oggetto della presente tesi, è quello di valutare l'accuratezza enterocettiva nei pazienti con MDD, e verificare se in questi pazienti possa influenzare in maniera differente rispetto ai controlli la regolazione autonoma, sia a riposo che durante l'interazione sociale. A questo scopo, sia in MDD che in individui sani, oltre ad essere stata registrata l'accuratezza enterocettiva, è stata registrata la RSA, sia a riposo che durante un compito di interazione sociale (contrapposto ad un compito di

interazione con stimoli non sociali) con stimoli presentati a diverse distanze (dallo spazio personale a quello extrapersonale). In base agli studi di letteratura finora condotti, si ipotizza che i pazienti possano mostrare livelli di accuratezza enterocettiva minori e livelli di RSA a riposo minori rispetto ai controlli sani. Si potrebbe anche ipotizzare nei pazienti MDD una relazione alterata rispetto al gruppo di controllo tra accuratezza enterocettiva e regolazione autonoma, sia a riposo che durante l'interazione sociale, nelle varie distanze sociali.

## **4.2 Materiali e metodi**

### **Partecipanti.**

20 pazienti di età compresa tra i 18 e i 60 anni (5 maschi;  $M=50.35\pm 12.84$ ) con una diagnosi di Disturbo Depressivo Maggiore secondo il DSM IV (APA, 1994) e un gruppo di controllo comprendente 18 partecipanti sani di età compresa tra i 18 e i 60 anni (6 maschi;  $M=42.77\pm 12.78$ ) confrontabili per età e genere hanno partecipato allo studio.

I partecipanti al gruppo sperimentale sono stati reclutati tra i pazienti con diagnosi di MDD presi in carico dal Dipartimento di Salute Mentale e Dipendenze Patologiche dell'Università di Parma (DAI-SMDP). La diagnosi è stata effettuata da psichiatri attraverso colloquio clinico strutturato per i disturbi di asse I (SCID-I; First et al., 2002).

I partecipanti appartenenti al gruppo di controllo sono stati reclutati attraverso annunci e volantini affissi in luoghi pubblici come biblioteche, palestre, bar ecc. Per entrambi i gruppi la presenza di sintomi psicotici, la dipendenza da sostanze, i deficit cognitivi e la presenza di disturbi cardio-respiratori costituivano criteri di esclusione. Un ulteriore criterio di esclusione per i partecipanti di controllo era rappresentato dalla presenza di diagnosi pregressa o attuale di disturbi dell'Asse I. Per quanto riguarda il gruppo

sperimentale, dal momento che l'MDE ha una durata media di circa 6 mesi, l'osservazione dei pazienti si è protratta per 12 mesi.

Prima di iniziare l'esperimento a tutti i partecipanti è stato chiesto di compilare diversi questionari, tra cui un questionario anamnestico, l'Interpersonal Reactivity Index (IRI; Davis, 1980) per la valutazione dell'empatia e la Toronto Alexithymia Scale (TAS-20; Bagby et al., 1994) per la valutazione dell'alessitimia.

L'IRI è composto da 4 sottoscale, ognuno delle quali presenta 7 items, ovvero affermazioni che riguardano pensieri e sentimenti in diverse situazioni. Per ognuna di queste il soggetto deve indicare su una scala Likert a 5 punti (da “non mi descrive bene” a “mi descrive bene”) quanto lo descrivono. Le sottoscale sono: “Perspective Taking” (PT), ovvero la tendenza ad adottare spontaneamente il punto di vista degli altri; “Fantasy Scale” (FS), ovvero la tendenza ad immedesimarsi nelle situazioni vissute dai personaggi di libri, film e opere teatrali; “Empathic Concern” (EC), che valuta sentimenti di simpatia e premura verso i meno fortunati; “Personal Distress” (PD), che, infine, valuta sentimenti d'ansia e disagio in contesti sociali difficili. La TAS-20, invece, è un questionario per la valutazione dell'alessitimia comprendente 3 sottoscale: “difficoltà a identificare emozioni” (*difficulty identifying feelings and bodily sensations*, DIF), “difficoltà a descrivere ed esprimere i sentimenti agli altri” (*difficulty describing and expressing feelings to others*, DDF; “pensiero orientato all'esterno” (*externally oriented thinking*, EOT).

Ai pazienti è stato inoltre somministrato l'Hamilton Rating Scales for Depression and Anxiety (HAM-D; HAM-A; Hamilton, 1959, 1960), che permette di avere una stima della severità dei sintomi d'ansia e di depressione. I partecipanti sono stati valutati anche rispetto alla preferenza manuale tramite l'Edinburgh inventory handedness questionnaire (Oldfield,

1971) e per l'ansia di stato e tratto per mezzo dello State-Trait Anxiety Inventory (STAI; Spielberger et al., 1983). Questi due questionari venivano compilati nella stessa sessione in cui avvenivano gli esperimenti.

Vedi **Tabella 1** per una dettagliata descrizione dei partecipanti.

**Tabella 1.** Statistiche descrittive dei pazienti con MDD (N=20) e dei controlli sani (CT; N=18);

N.A.= Not Administered.

	<i><b>MDD</b></i> <i>(MEDIA±DS)</i>	<i><b>HC</b></i> <i>(MEDIA±DS)</i>	<i><b>T</b></i>	<i><b>P</b></i>
<i><b>ETÀ</b></i>	42,77±12,78	50,35±12,84	-1,81	0,07
<i><b>IAC</b></i>	0,33±0,27	0,47±0,15	1,93	0,03
<i><b>BASELINE</b></i>	4,06±1,55	5,50±1,86	2,27	0,03
<i><b>RECOVERY</b></i>	4,39±1,34	5,57±1,59	2,57	0,01
<i><b>RESTING</b></i>	4,32±0,35	5,54±0,39	3,02	0,02
<i><b>TAS_DDF</b></i>	12,88±2,13	15,95±1,76	-2,78	0,01
<i><b>TAS_DIF</b></i>	11,61±3,29	20,20±3,27	-4,88	0,00
<i><b>TAS_EOT</b></i>	25,00±2,93	26,15±1,63	-1,05	0,30
<i><b>TAS_TOT</b></i>	49,278±5,22	62,85±4,38	-4,96	0,00
<i><b>STAI</b></i>	31,82±5,71	53,35±8,86	-7,48	0,00
<i><b>IRL_PT</b></i>	25,11±3,92	25,95±3,36	-0,32	0,74
<i><b>IRL_FS</b></i>	22,16±4,35	21,20±4,27	0,31	0,75
<i><b>IRL_EC</b></i>	24,94±3,65	27,05±3,37	-1,07	0,29
<i><b>IRL_PD</b></i>	18,11±4,19	21,15±2,73	-1,56	0,13
<i><b>HAM-D</b></i>	N.A.	19,25±5,94	-	-
<i><b>HAM-A</b></i>	N.A.	17,85±5,40	-	-

## **Procedura.**

Per preservare la validità ecologica dello studio, ai partecipanti veniva detto che avrebbero partecipato ad uno studio sull'attenzione e sull'interazione sociale nella depressione. Lo studio è stato approvato dall'Istitutional Review Board dell'Università di Parma. Dopo essere stati informati sulla procedura dello studio, i partecipanti hanno firmato il consenso informato, in linea con la dichiarazione di Helsinki (2013).

A tutti i partecipanti è stato chiesto di astenersi da alcol, caffeina e tabacco nelle due ore precedenti la sessione sperimentale per escludere la possibile influenza di questi fattori sull'attività cardiaca.

Al loro arrivo i partecipanti sono stati condotti in una stanza calma e tenuemente illuminata e hanno compilato l'Edinburgh inventory handedness questionnaire (Oldfield, 1971) e la STAI per l'ansia di stato. Successivamente sono stati fatti accomodare su una sedia e sono stati connessi all'elettrocardiografo attraverso la disposizione di 3 elettrodi (uno sul polso destro, uno sul polso sinistro e un altro sul malleolo sinistro). Tutte le registrazioni sono state effettuate nella stessa stanza, e prima di cominciare la sessione sperimentale ai partecipanti è stata data l'istruzione di sedersi, trovare una posizione comoda e rimanere il più possibile rilassati e fermi durante la registrazione.

La sessione sperimentale comprendeva quattro diverse fasi: una prima fase di *baseline*; una seconda fase, costituita da 2 blocchi sperimentali in cui veniva svolto un compito di interazione con uno stimolo sociale o non sociale; una terza fase costituita dalla registrazione della *recovery* e infine un compito di rilevazione dei battiti cardiaci per valutare l'accuratezza enterocettiva.

Durante la *baseline* veniva registrato l'ECG a riposo del partecipante, a cui veniva chiesto di rilassarsi cercando di rimanere il più fermo possibile e di guardare un punto fisso dinanzi a sé. Questa fase aveva una durata di 2 minuti.

Durante il compito di interazione con stimoli sociali e non sociali, ai partecipanti veniva chiesto di sedere in una posizione comoda, di posizionare la loro mano dominante (nel nostro caso la destra) su una sagoma posizionata su di un tavolo di fronte a loro e di prestare attenzione allo spazio circostante la loro mano. Nascosto dietro un telo nero posto alla destra del soggetto, uno sperimentatore di sesso opposto muoveva la mano (visibile al partecipante) simulando un movimento di accarezzamento (circa 1 Hz) a diverse distanze dalla sua mano: a 0 cm (nello spazio personale), a 20 cm (nello spazio peripersonale) e a 70 cm (nello spazio extrapersonale). Lo sperimentatore rimaneva nascosto alla vista del soggetto in modo che quest'ultimo non si focalizzasse sulle caratteristiche fisiche e sullo sguardo dello sperimentatore stesso (Ferri et al., 2013).

*Compito non sociale.* Le condizioni sperimentali di questo compito sono le stesse di quello precedente, con la differenza che lo sperimentatore nascosto dietro il telo simulava il movimento di accarezzamento con un bastone di metallo piuttosto che direttamente con la propria mano. Il compito sociale e quello non sociale venivano eseguiti in ordine controbilanciato tra i partecipanti.

Alla fine di ciascuno dei due compiti veniva chiesto al partecipante di indicare, per ogni distanza presentata (0-20-70), quanto avesse percepito distante (da un minimo di vicinissimo a un massimo di lontanissimo) lo stimolo (la mano o l'oggetto) dalla propria mano e quanto avesse gradito (da un minimo di pochissimo ad un massimo di moltissimo) tale distanza. Tale valutazione avveniva su una scala Visuo-Analogica (Visual Analogue Scales, VAS). Essa consiste in una barra verticale di lunghezza variabile (nel nostro caso

10 cm) le cui estremità corrispondono a due sensazioni opposte (ad esempio, per quanto riguarda il gradimento: “molto” e “molto poco”). Ai soggetti era chiesto di indicare con una linea orizzontale sulla barra il punto corrispondente alla loro valutazione che si desidera dare (Flint et al., 2000).

Durante la *recovery* le condizioni sperimentali erano identiche a quelle della baseline; veniva quindi nuovamente registrato l'elettrocardiogramma per due minuti in condizioni di riposo. Questa fase è stata inserita per valutare la capacità di recupero, quindi di ritorno alla condizione di *baseline*, del partecipante dopo essere stato coinvolto in un compito d'interazione.

*Accuratezza enterocettiva.* Quest'ultima fase sperimentale prevedeva che il soggetto svolgesse il compito di percezione dei battiti cardiaci di Schandry (1981). Al partecipante veniva chiesto di contare silenziosamente i battiti cardiaci che percepiva senza ricercare feedback fisiologici (es. palpazione del polso) per intervalli di durata variabile (25, 35, 45 e 100sec) presentati in ordine casuale, e di riportarli verbalmente al termine di ogni intervallo. All'inizio del compito veniva sempre presentato un intervallo di training (della durata di 15 sec) per permettere al partecipante di familiarizzare con esso. Ogni intervallo di tempo era scandito da segnali audio di START e STOP.

L'accuratezza enterocettiva veniva poi calcolata attraverso una procedura standard (Schandry, 1981; Garfinkel et al., 2014), secondo la seguente formula:

$$1/4 \sum (1 - (|\text{battiti registrati} - \text{battiti percepiti}|) / \text{battiti registrati})$$

Così facendo, i valori di accuratezza enterocettiva estratti variavano tra 0 e 1, con alti punteggi che stavano ad indicare piccole differenze tra i battiti registrati e quelli riferiti dal partecipante, e quindi un'alta accuratezza enterocettiva.

### 4.3 Registrazione dei dati ECG

Tre elettrodi pregellati Ag/AgCl (ADInstruments, UK) con un'area di contatto di un diametro di 10mm venivano posizionati sui polsi dei partecipanti rispettando la configurazione del triangolo di Einthoven di un ECG di monitoraggio (Powerlab and OctalBioAmp 8/30, ADInstruments, UK). L'ECG era registrato a 1KHz e filtrato online da un filtro di rete, che ha effetti distorcenti trascurabili sulle onde dell'ECG. I picchi dell'onda R dell'ECG venivano rilevati per ogni battito e l'intervallo R-R era calcolato in ms. Durante l'elaborazione, alla rilevazione degli artefatti tramite software (soglia degli artefatti a 400ms) seguiva un'ispezione visiva del segnale registrato. In base a procedure standardizzate (Berntson et al., 2007) gli artefatti venivano modificati attraverso "integer division" o "summation". L'ampiezza dell'RSA veniva calcolata con CmetX (disponibile qui all'indirizzo <http://apsychoserver.psych.arizona.edu>). Questo è un metodo "timedomain" ma permette di estrarre componenti dell'HRV all'interno di determinate bande di frequenza (Berntson et al., 1997), analogamente alle tecniche spettrali. L'RSA veniva valutata come il logaritmo naturale  $[\ln(\text{ms}^2)]$  della varianza dell'attività del battito cardiaco attraverso la banda di frequenze associate alla respirazione spontanea.

I livelli stimati di RSA sono stati calcolati nel seguente modo (Allen et al., 2007): (1) interpolazione lineare a 10Hz; (2) applicazione di un filtro a 241-punti passa banda a 0.12-0.40Hz; (3) estrazione della varianza passa banda; (4) trasformazione della varianza nel suo logaritmo naturale. Coerentemente con queste linee guida di Berntson et al., (1997), queste procedure sono state applicate a epoche di 30 sec, ovvero la durata di ogni prova sperimentale. In seguito i valori di RSA corrispondenti alle condizioni 0-20-70 cm in ogni blocco sperimentale (sociale o non-sociale) sono stati analizzati separatamente come la

media dei 4 periodi successivi di 30 sec. Anche i valori di RSA corrispondenti alla *baseline* e alla *recovery* sono stati elaborati come la media di 4 periodi di 30 sec. I livelli di RSA in risposta alle condizioni 0-20-70 cm sono stati ottenuti separatamente per i due blocchi sociale/non-sociale come cambiamenti nella reattività autonoma rispetto ai valori di RSA alla *baseline* in ogni condizione. I dati della frequenza cardiaca sono stati utilizzati anche per il calcolo dell'accuratezza enterocettiva.

#### **4.4 Analisi statistiche**

Dopo aver accertato che le distribuzioni delle variabili continue prese in analisi fossero normali, e dopo aver verificato la presenza di outliers multivariati, sono state confrontate le variabili descrittive insieme alle scale dei due gruppi tramite dei T-test. Allo stesso modo, è stato condotto un T-test per confrontare l'accuratezza enterocettiva dei due gruppi.

Al fine di verificare, come ipotizzato, se vi fosse un'associazione tra ansia e IAc, e tra quest'ultima e la depressione, sono state condotte delle correlazioni di Pearson tra l'accuratezza enterocettiva dei pazienti e i punteggi da loro ottenuti ad alcuni questionari di interesse, quali l'HAM-A e l'HAM-D (Hamilton, 1959, 1960) e lo STAI (Spielberger et al., 1983). Una correlazione analoga è stata condotta anche tra l'accuratezza enterocettiva dei partecipanti di controllo e la STAI. In seguito è stata anche condotta una correlazione di Pearson tra IAc e RSA a riposo sia nei pazienti che nei controlli. Inoltre, per verificare se questa correlazione fosse influenzata dall'età e dai livelli d'ansia di stato dei partecipanti, è stata effettuata una correlazione parziale tra IAc e RSA controllando per età e punteggio alla scala STAI di stato, sia nei pazienti che nei controlli.

Per confrontare i livelli di RSA a riposo tra il gruppo di pazienti depressi e quello dei soggetti sani, è stata stata condotta un'ANOVA a misure ripetute con il Gruppo (pazienti

vs. controlli) come fattore tra i soggetti e con la condizione Resting (*baseline vs. recovery*) come fattore entro i soggetti.

Per valutare eventuali differenze nella reattività autonoma nel compito di interazione sociale tra i due gruppi è stata effettuata un'ANOVA a misure ripetute, inserendo come fattore tra soggetti la variabile Gruppo e come fattore entro i soggetti le variabili Contesto (sociale e non sociale) e Distanza (0 cm, 20 cm, 70 cm). Due ANOVAs a misure ripetute con gli stessi fattori sono state condotte separatamente anche per verificare la presenza di possibili differenze tra i due gruppi nella valutazione percepita delle distanze (valutate attraverso le scale VAS) e nel gradimento di tali distanze.

Poiché questo studio è stato effettuato in un contesto teorico più ampio, per rimanere coerenti con il tema affrontato in questa tesi verranno affrontati e discussi principalmente i risultati relativi all'accuratezza enterocettiva e alle sue relazioni con la disposizione sociale, i valori di RSA a riposo e l'HAM-A.

#### **4.5 Risultati**

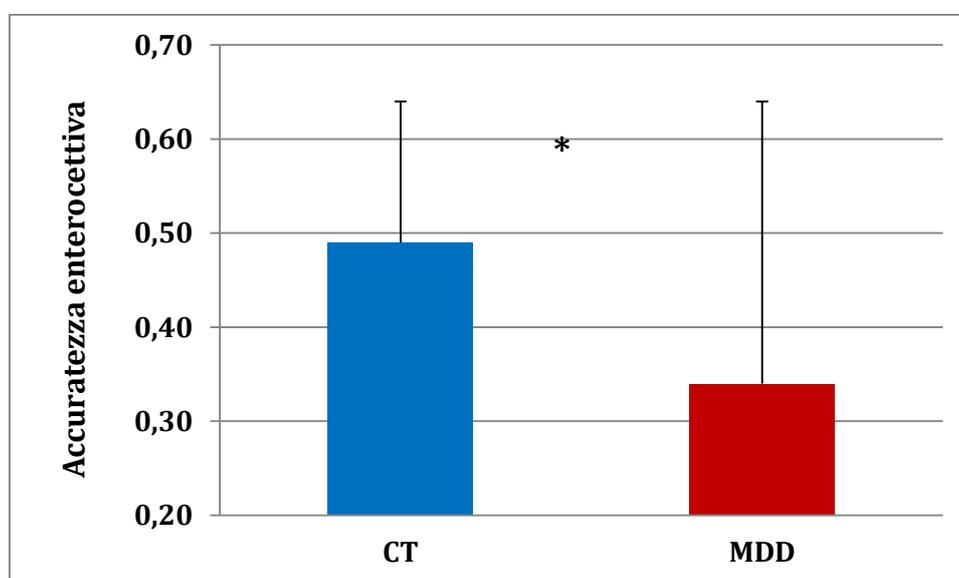
Non tutti i partecipanti allo studio sono stati inclusi nelle analisi. In particolare sono stati esclusi un partecipante di controllo e due pazienti in quanto outliers multivariati.

Per una descrizione dettagliata del campione si rimanda alla **Tabella 1**.

Per verificare differenze tra i gruppi relativamente alle variabili anagrafiche e alle scale psicometriche, sono stati effettuati dei T test per campioni indipendenti tra i due gruppi. I risultati hanno dimostrato una differenza significativa tra pazienti con MDD e partecipanti di controllo relativamente ai punteggi STAI ( $t_{35} = -8.5$ ;  $p < .001$ ; MDD: media= 31.82; DS= 5.71; CT: media= 53.35; DS= 8.86) e ai punteggi TAS-20 ( $t_{36} = -8.71$ ;  $p < .001$ ; MDD: media= 49.27, DS= 5.22 ; CT: media= 62.85 , DS= 4.38), i quali misurano

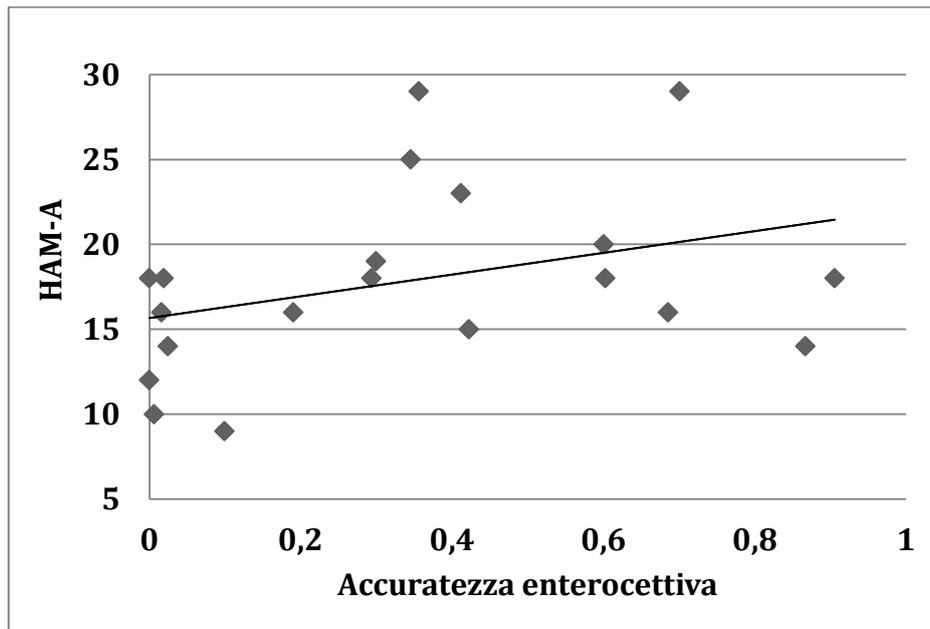
rispettivamente l'ansia di stato e l'alessitimia. In particolare, il gruppo dei pazienti ha ottenuto punteggi di ansia e di alessitimia più elevati rispetto a quello di controllo. Nessuna differenza significativa invece è stata riscontrata rispetto all'età ( $t_{36} = -1.81$ ;  $p = .07$ ; MDD: media=42.77; DS= 12.78; CT: media= 50.35; DS= 12.84).

Accuratezza enterocettiva. È stato condotto un T test per campioni indipendenti al fine di confrontare i livelli di IAc nei due gruppi. I pazienti hanno mostrato un'accuratezza enterocettiva minore rispetto ai controlli ( $t_{36} = 1.93$ ;  $p = .03$ ; MDD: media= .33; DS= .27; CT: media= .47; DS= .15. Vedi **Figura 2**).



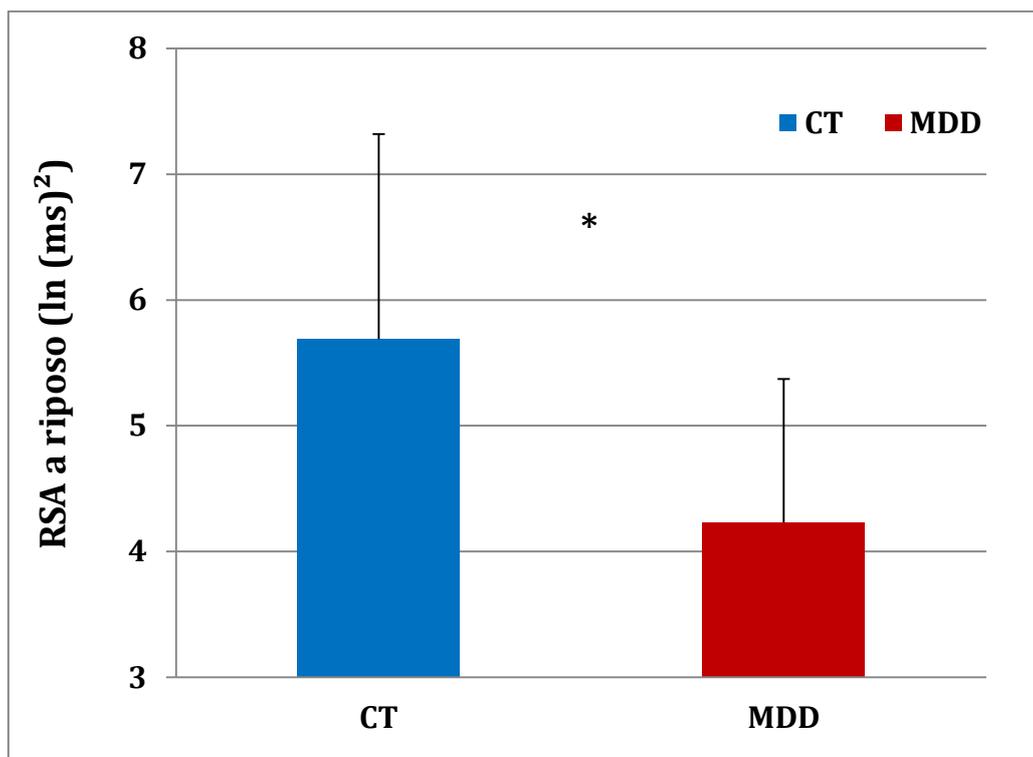
**Figura 2.** Media dell'accuratezza enterocettiva nei due gruppi a confronto. Le barre di errore rappresentano la deviazione standard (\*= $p < 0.05$ ).

Relazione tra IAc e disposizione sociale. Nei pazienti l'IAc è risultata positivamente correlata solamente con l'ansia misurata attraverso la scala HAM-A ( $r = .44$ ;  $p = .04$ . Vedi **Figura 3**). Nessun'altra correlazione significativa è stata riscontrata tra l'IAc e ulteriori scale psicometriche nei due gruppi.



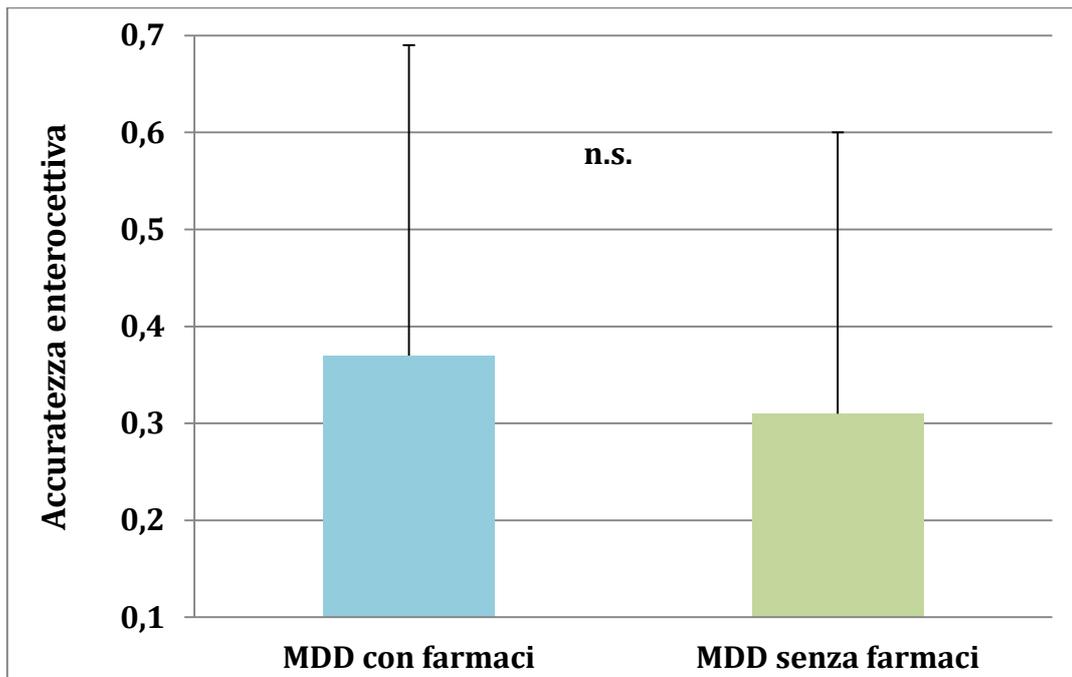
**Figura 3.** Grafico di dispersione della relazione tra accuratezza enterocettiva e scala HAM-A nei pazienti ( $r = .44$ ;  $p = .04$ ).

RSA a riposo. L'ANOVA a misure ripetute con il Gruppo come fattore tra soggetti e l'RSA a riposo (*baseline vs recovery*) come fattore entro i soggetti ha dimostrato che in nessuno dei due gruppi c'è stato un effetto recupero ( $F_1=1.46$ ;  $p = .23$ ), mentre è emersa una differenza significativa tra i valori di RSA a riposo nei due gruppi ( $F_1=6.1$ ;  $p = .02$ ; MDD: media= 4.39; DS= 1.34; CT: media= 5.57; DS= 1.59. Vedi **Figura 4**).

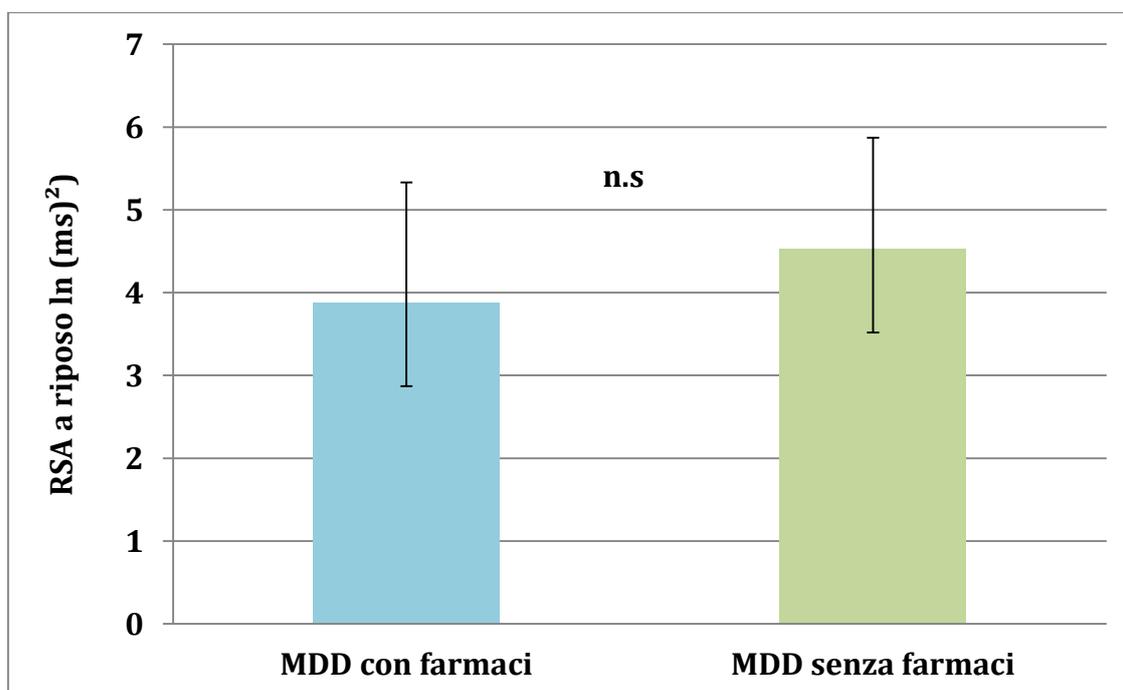


**Figura 4.** Medie dei valori di RSA a riposo nei due gruppi a confronto (\*= $p < 0.05$ ).

Per assicurarci che questa differenza tra gruppi non fosse attribuibile al fatto che i pazienti assumessero antidepressivi triciclici e antipsicotici che, come suggerito da alcune ricerche (e.g. Licht et al., 2010; Udupa et al., 2011), possono influenzare l'attività cardiaca, il gruppo dei pazienti è stato suddiviso in due sottogruppi. Il primo gruppo era composto da coloro che assumevano i suddetti farmaci, il secondo era composto da coloro che non ne facevano uso. È stato poi condotto tra questi sottogruppi un T test per campioni indipendenti per confrontare i valori di IAc e RSA a riposo. I risultati non hanno evidenziato differenze significative nei valori di IAc ( $t_{18} = -0.43$ ;  $p = .66$ ; MDD con farmaci: media= .37; DS= .32; MDD senza farmaci: media= .31; DS= .29) e di RSA a riposo ( $t_{18} = 1.03$ ;  $p = .31$ ; MDD con farmaci: media= 3.87; DS= 1.46; MDD senza farmaci: media= 4.52; DS= 1.35), escludendo che la differenza riscontrata tra MDD e CT rispetto a queste variabili fosse influenzata dall'uso dei farmaci (vedi **Figura 5** e **Figura 6**).

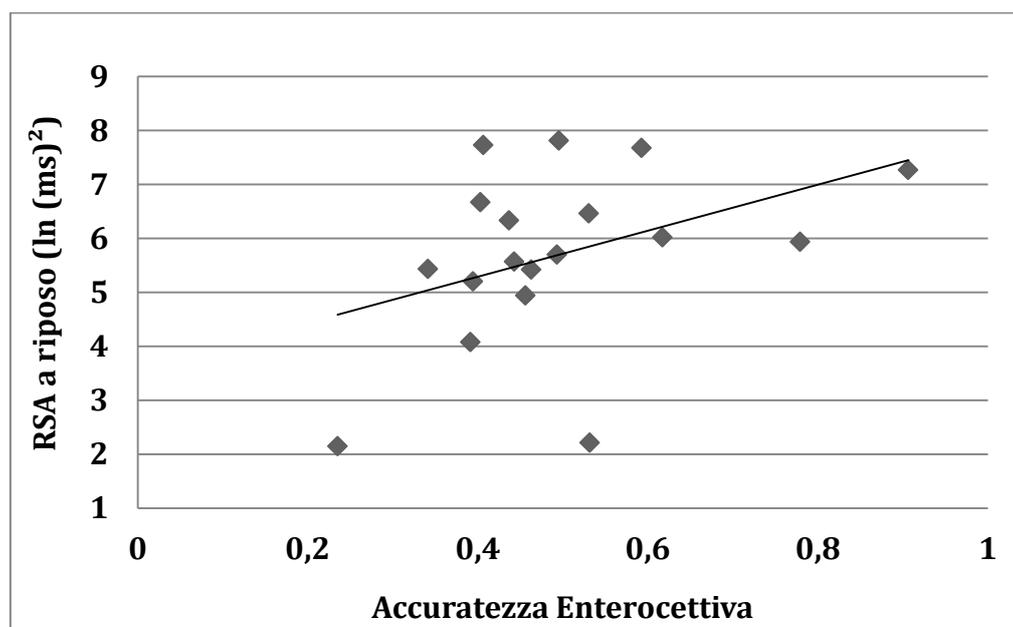


**Figura 5.** Medie dei valori di IAc nei pazienti che assumevano farmaci e in quelli che non li assumevano. Le barre di errore rappresentano la deviazione standard. n.s.: differenza non significativa.

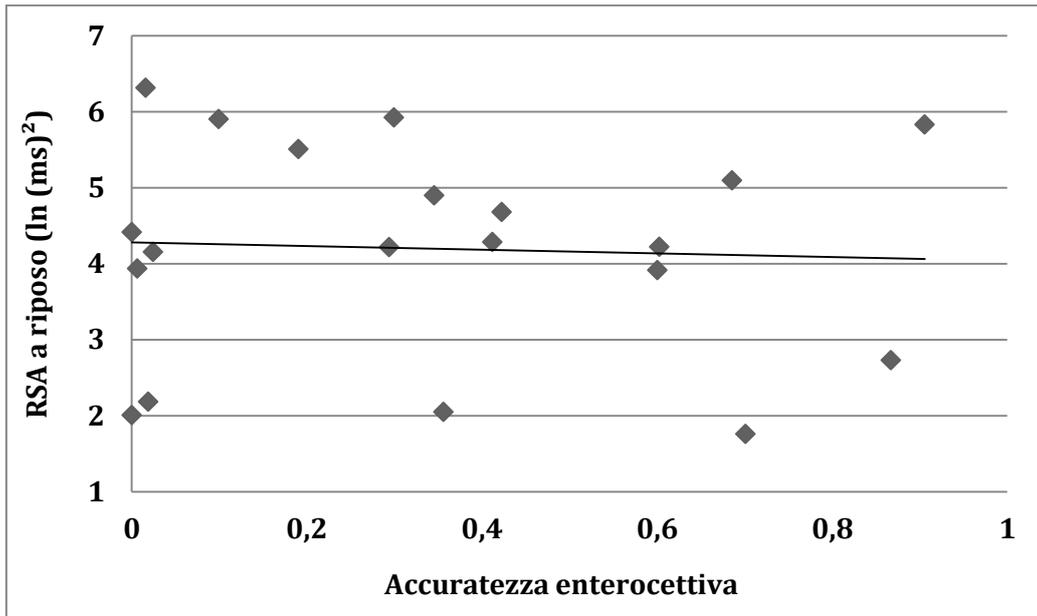


**Figura 6.** Medie dei valori di RSA a riposo nei pazienti che assumevano farmaci e in quelli che non li assumevano. Le barre di errore rappresentano la deviazione standard. n.s.: differenza non significativa.

Relazione tra IAc e resting RSA. È emersa una correlazione positiva tra IAc e RSA a riposo nel gruppo di controllo ( $r = .4$ ;  $p = .04$ . Vedi **Figura 7**), ma non nel gruppo di pazienti ( $r = -.05$ ;  $p = .41$ . Vedi **Figura 8**).



**Figura 7.** Grafico di dispersione della relazione tra IAc e RSA a riposo nei partecipanti di controllo ( $r = .4$ ;  $p = .04$ ).



**Figura 8.** Grafico di dispersione della relazione tra IAc e RSA a riposo nei pazienti con MDD ( $r = -.05$ ;  $p = .41$ ).

Per accertarci che questo risultato non fosse attribuibile ad altre variabili, è stata effettuata una correlazione parziale controllando per età e ansia di stato. Il risultato è rimasto quasi invariato nei controlli ( $r(10) = .50$ ;  $p = .04$ ), mentre nei pazienti la correlazione si è avvicinata alla significatività ( $r(13) = -.04$ ;  $p = .07$ ).

Relazione tra IAc e reattività vagale. Contrariamente a quanto ci si attendeva, non è emersa nessuna correlazione significativa, separatamente nei due gruppi, tra l'IAc e la reattività vagale alle varie distanze sociali presentate, né con i giudizi di distanza e gradimento alle VAS dati dai partecipanti.

#### **4.6 Discussione**

L'interocezione è definita come la sensibilità alla condizione fisiologica del corpo (Craig, 2002) e la rappresentazione del suo stato interno (Craig, 2009), e si associa alla ricerca di azioni volte alla regolazione del proprio stato interno nel contesto dell'interazione con l'ambiente (Craig, 2004). È stato dimostrato che gli individui con una buona accuratezza enterocettiva mostrano una migliore reattività fisiologica agli stimoli con valenza emotiva (Dunn et al., 2010), e una migliore regolazione dei comportamenti sociali (Domschke et al., 2010; Pollatos et al., 2007; Stevens et al., 2011; Terasawa et al., 2013; Ferri et al., 2013) sia in termini comportamentali che autonomici, nonché una minore malleabilità dei confini interpersonali (Tajadura-Jiménez Tsakiris, 2013; Tsakiris, Tajadura-Jimenez, & Costantini, 2011).

Il Disturbo Depressivo Maggiore è caratterizzato da disturbi nella sfera emotiva e da sentimenti di autosvalutazione (APA, 2013), nonché da difficoltà (o disinteresse) nell'intraprendere interazioni sociali (Steger e Kashdan, 2009); per questo motivo alcuni autori la considerano un disturbo enterocettivo e della rappresentazione di Sé (Paulus e Stein, 2010). Gli studi che hanno indagato l'accuratezza enterocettiva in relazione alla depressione hanno inoltre dimostrato che individui con sintomi depressivi più elevati possiedono un'IAC peggiore.

Sulla base di recenti evidenze empiriche che mostrano il possibile coinvolgimento di alterazioni interocettive (Dunn et al., 2007; Dunn et al., 2010; Pollatos et al., 2009) e autonome (Rottenberg et al., 2007; Berger et al., 2012; Hamilton e Alloy, 2017) nel mantenimento della sintomatologia depressiva, lo studio esposto in questa tesi si è proposto di indagare l'accuratezza enterocettiva, la regolazione autonoma a riposo (indice di social disposition) e la malleabilità dei confini interpersonali durante

l'interazione con stimoli sociali in una popolazione di pazienti affetti da MDD rispetto ad individui sani. A questo scopo un gruppo di pazienti depressi e un gruppo di partecipanti sani di pari età, dopo essere stati valutati rispetto a caratteristiche ansioso-depressive, empatiche ed Alessitimiche, sono stati sottoposti ad un compito di interazione con stimoli sociali e non sociali. In seguito è stata misurata la loro IAc attraverso un compito di percezione dei battiti cardiaci. Durante tale compito, e anche in una fase precedente e successiva allo stesso, veniva registrato l'ECG per l'estrazione dell'RSA.

In base a quanto ipotizzato ci si aspettava che i pazienti mostrassero un'accuratezza enterocettiva più bassa rispetto ai soggetti di controllo, così come possibili alterazioni dell'RSA sia a riposo che durante l'interazione con stimoli sociali. Inoltre, poiché studi precedenti con partecipanti sani hanno evidenziato che ad una più alta IAc erano associati valori più alti di RSA a riposo, abbiamo ipotizzato una possibile alterazione di tale relazione nel gruppo di pazienti MDD, sia a riposo che durante l'interazione sociale.

I pazienti depressi infatti hanno mostrato un'IAc minore rispetto ai partecipanti di controllo. Tale risultato è coerente con quanto è stato rilevato da altri autori, menzionati in precedenza (Dunn et al., 2007; Dunn et al., 2010; Pollatos et al., 2009). La depressione è inoltre un disturbo dell'umore che ha ripercussioni sulla sfera affettiva del soggetto, probabilmente dovuta ad una ridotta intensità dell'esperienza emotiva (Blyma et al., 2007). Data la relazione tra accuratezza enterocettiva e intensità dell'esperienza emotiva (Critchley et al., 2004; Pollatos, Gramann e Schandry, 2007; Herbert, Herbert e Pollatos, 2011), non sorprende dunque che i pazienti, così come ipotizzato, abbiano mostrato un'accuratezza enterocettiva minore del campione di controllo.

Rispetto a questi ultimi, i pazienti hanno anche mostrato valori di RSA a riposo minori. Questo dato viene a rafforzare ulteriormente quanto emerge da Berger et al. (2012), che

hanno riscontrato un abbassamento dell’RSA e un aumento della frequenza cardiaca in pazienti con MDD. Questo dato sta ad indicare un abbassamento della modulazione vagale. Alti livelli di resting RSA sono indice di una buona flessibilità fisiologica e preparano l’individuo all’interazione sociale (Beauchaine, 2001); il fatto che questi siano minori nei pazienti depressi rispetto ai soggetti sani riflette la minore disposizione all’interazione sociale caratteristica di questo disturbo, e, in accordo con Hamilton e Alloy (2017), ciò supporta la conclusione che una maggiore regolazione vagale parasimpatica può facilitare una migliore regolazione affettiva. Al contrario, una minore flessibilità parasimpatica, come nel caso dei pazienti MDD, può predisporre al rischio di disordini affettivi.

Diversi studi (e.g. Licht et al., 2010; Udupa et al., 2011) suggeriscono che gli antidepressivi possano influire sull’attività autonoma, riducendo il controllo vagale e portando ad un aumento della frequenza cardiaca e della pressione sanguigna, e quindi abbassando i livelli di RSA e HRV. Tuttavia, questo dato non sembra essere stato determinante nel nostro studio, infatti non è emersa nessuna differenza significativa tra i pazienti che assumevano farmaci e quelli che non ne assumevano. Vale la pena però evidenziare che la numerosità dei due sottogruppi di pazienti derivanti da questo confronto era piuttosto esigua.

Un dato molto interessante è rappresentato dalla correlazione positiva emersa tra IAC e RSA a riposo nel gruppo di controllo. Fino ad oggi, infatti, nessuno studio aveva messo in relazione accuratezza enterocettiva e resting RSA in pazienti depressi. Anche in questo studio, come in Ferri et al., (2013) e in Ambrosecchia et al., (2017), è emersa una correlazione positiva tra queste due variabili nel gruppo di controllo, a supporto del fatto l’IAC possa contribuire alle differenze individuali che riguardano le attitudini sociali (Ferri

et al., 2013). Tale associazione non emerge nei pazienti con MDD, la cui accuratezza enterocettiva non sembra essere in nessun modo correlata alla disposizione sociale. Questo dato, insieme ad una più bassa RSA rispetto ai controlli, è stato riscontrato da Ambrosecchia et al., (2017) in un gruppo di pazienti anoressiche, che condividono l'appiattimento affettivo e i disturbi dell'umore con i pazienti MDD.

Controllando per età e ansia di stato, valutata attraverso la STAI, nei partecipanti sani la correlazione tra IAc e RSA a riposo rimane significativa, mentre nei pazienti emerge una correlazione tendenzialmente negativa, anche se non significativa. Questo dato suggerisce comunque che i pazienti depressi abbiano una regolazione autonoma di base anormale rispetto a chi non soffre di patologie psichiatriche, specialmente in relazione a indici di reattività emotiva.

Per quanto concerne le caratteristiche psicometriche valutate nello studio, il gruppo dei pazienti ha mostrato livelli di alessitimia, valutati attraverso la TAS-20, più elevati dei partecipanti sani. In particolare i pazienti hanno ottenuto punteggi più elevati nelle scale IDF e DDF, mostrando maggiori difficoltà nell'identificazione e nell'espressione dei sentimenti. I pazienti hanno mostrato anche livelli d'ansia di stato, misurati attraverso la STAI, significativamente più elevati dei partecipanti sani, suggerendo che i pazienti possano aver vissuto la situazione sperimentale con maggior discomfort rispetto ai controlli.

Coerentemente con i dati presenti in letteratura (Critchley et al., 2004; Pollatos et al., 2009; Dunn et al., 2010), nei pazienti l'IAc è risultata positivamente correlata con l'ansia rilevata attraverso la scala HAM-A. Dal momento che, per motivi tecnici, questa misura non è stata rilevata nei soggetti di controllo, non sappiamo se questa correlazione si riscontri anche in individui sani. Questo è da considerarsi un primo limite dello studio, poiché non è possibile

fare un confronto tra pazienti con MDD e individui sani rispetto a questa caratteristica. Un altro importante limite dello studio riguarda l'esiguo numero del campione; infatti è stato possibile reclutare soltanto 20 soggetti per gruppo, e alcuni di loro non sono stati inclusi nelle analisi per mancanza di completezza dei dati.

Nonostante le sue limitazioni, questo studio ha evidenziato l'importanza del prendere in considerazione il contributo dell'interocezione e della regolazione autonoma nell'eziologia e nel mantenimento dei disturbi affettivi e dell'umore, e ne ha sottolineato la necessità di ulteriori studi per chiarire tale contributo.

## Conclusioni

L'obiettivo dello studio descritto in questa tesi era quello di valutare due parametri associati alla regolazione emotiva e alla disposizione sociale, l'IAC e l'RSA, in pazienti con MDD in corso rispetto a individui sani, e di verificarne l'eventuale relazione sia in condizioni di riposo che durante un compito di interazione sociale. Anche se quest'ultimo punto non è stato confermato, i risultati hanno dimostrato che i pazienti depressi hanno un'accuratezza enterocettiva e una regolazione autonoma compromessa rispetto ai partecipanti di controllo, e che, quantomeno negli individui sani, queste due variabili sono correlate. Dal momento che la depressione è un disturbo che ha ripercussioni negative nella sfera affettiva – e non solo – dell'individuo, questi risultati potrebbero contribuire a far luce sulle possibili cause di questo disturbo.

Nonostante i limiti sopra discussi, questo lavoro presenta dei punti di forza, rappresentati principalmente dalle novità introdotte. Per la prima volta, infatti, è stata indagata la relazione tra IAC e RSA in pazienti depressi con un episodio depressivo in corso.

Ricerche future dovrebbero includere variabili che potrebbero avere un peso sui parametri presi in esame, quali il genere e il tipo di farmaco assunto, e dovrebbero investigare le possibili variazioni di questi parametri non solo durante l'episodio depressivo ma anche in fase di eutimia. Inoltre sarebbe opportuno perfezionare altri metodi meno espliciti di valutazione dell'accuratezza enterocettiva per aumentare l'affidabilità dei dati ottenuti.

## Bibliografía

Adolfi, F., Couto, B., Richter, F., Decety, J., Lopez, J., Sigman, M., ... & Ibáñez, A. (2017). Convergence of interoception, emotion, and social cognition: A twofold fMRI meta-analysis and lesion approach. *cortex*, 88, 124-142.

Ainley, V., Maister, L., Brokfeld, J., Farmer, H., & Tsakiris, M. (2013). More of myself: manipulating interoceptive awareness by heightened attention to bodily and narrative aspects of the self. *Consciousness and cognition*, 22(4), 1231-1238.

Allen JJ, Chambers AS, Towers DN (2007) The many metrics of cardiac chronotropy: a pragmatic primer and a brief comparison of metrics. *Biol Psychol* 74: 243–262.

Ambrosecchia, M., Ardizzi, M., Russo, E., Ditaranto, F., Speciale, M., Vinai, P., ... & Gallese, V. (2017). Interoception and Autonomic Correlates during Social Interactions. Implications for Anorexia. *Frontiers in human neuroscience*, 11, 219.

American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.)*. Washington, DC: American Psychiatric Publishing.

Bagby R., Parker J., Taylor, G. (1994). The Twenty- Item Toronto Alexithymia Scale. I. Item selection and cross validation of the factor structure. *Journal of Psychosomatic Research*, 23-32.

Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock JE, Erbaugh J.(1961) An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*; 4:561–571.

Beck, A.T. & Steer, R.A. (1993) *Manual for the Beck Depression Inventory*. The Psychological Corporation: San Antonio, Texas, USA.

Berger, S., Kliem, A., Yeragani, V., & Bär, K.-J. (2012). Cardio-respiratory coupling in untreated patients with major depression. *Journal of affective disorders*, 139(2), 166–171.

Berntson, G. G., Thomas Bigger, J., Eckberg, D. L., Grossman, P., Kaufmann, P. G., Malik, M., ... & Der Molen, M. W. (1997). Heart rate variability: origins, methods, and interpretive caveats. *Psychophysiology*, *34*(6), 623-648.

Berntson, G. G., Cacioppo, J. T., and Grossman, P. (2007). Whither vagal tone. *Biol. Psychol.* *74*, 295-300.

Brener, J., & Kluitse, C. (1988). Heartbeat detection: judgments of the simultaneity of external stimuli and heartbeats. *Psychophysiology*, *25*(5), 554-561.

Brener, J., & Ring, C. (2016). Towards a psychophysics of interoceptive processes: the measurement of heartbeat detection. *Phil. Trans. R. Soc. B*, *371*(1708), 20160015.

Butler, E. A., Wilhelm, F. H., & Gross, J. J. (2006). Respiratory sinus arrhythmia, emotion, and emotion regulation during social interaction. *Psychophysiology*, *43*(6), 612-622.

Butler, E. A., Wilhelm, F. H., & Gross, J. J. (2006). Respiratory sinus arrhythmia, emotion, and emotion regulation during social interaction. *Psychophysiology*, *43*(6), 612-622.

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.

Bylsma, L. M., Salomon, K., Taylor-Clift, A., Morris, B. H., & Rottenberg, J. (2014). RSA Reactivity in Current and Remitted Major Depressive Disorder. *Psychosomatic medicine*, *76*(1), 66.

Cabanac M (1971) Physiological role of pleasure. *Science* *173*:1103–1107

Ceunen, E., Van Diest, I., & Vlaeyen, J. (2013). Accuracy and awareness of perception: related, yet distinct (commentary on Herbert et al., 2012). *Biological psychology*, *92*(2), 423-427.

Ceunen, E., Vlaeyen, J. W., & Van Diest, I. (2016). On the origin of interoception. *Frontiers in psychology*, 7, 743.

Chalmers, J. A., Quintana, D. S., Abbott, M. J., & Kemp, A. H. (2014). Anxiety disorders are associated with reduced heart rate variability: a meta-analysis. *Frontiers in psychiatry*, 5, 80.

Clark, L. A., & Watson, D. (1991). Tripartite model of anxiety and depression: psychometric evidence and taxonomic implications. *Journal of Abnormal Psychology*, 100, 316-336

Cole, J., Costafreda, S. G., McGuffin, P., & Fu, C. H. (2011). Hippocampal atrophy in first episode depression: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Journal of affective disorders*, 134(1), 483-487.

Craig, A. D. (2002). How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nature reviews neuroscience*, 3(8), 655-666.

Craig, A. D. (2003). Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Current opinion in neurobiology*, 13(4), 500-505.

Craig, A. D., & Craig, A. D. (2009). How do you feel--now? The anterior insula and human awareness. *Nature reviews neuroscience*, 10(1).

Critchley, H. D., Wiens, S., Rotshtein, P., Öhman, A., & Dolan, R. J. (2004). Neural systems supporting interoceptive awareness. *Nature neuroscience*, 7(2), 189-195.

Dalton, V. S., Kolshus, E., & McLoughlin, D. M. (2014). Epigenetics and depression: return of the repressed. *Journal of affective disorders*, 155, 1-12.

Damasio, A. R. (1994). *Descartes error: Emotion, reason and the human brain*. New York: Avon.

Davis H.M. (1980). A multidimensional approach to individual differences in empathy. *Catalog of Selected Documents in Psychology*, 10(85).

Dawson, M. E., Schell, A. M., & Catania, J. J. (1977). Autonomic correlates of depression and clinical improvement following electroconvulsive shock therapy. *Psychophysiology*, 14(6), 569-578.

Domschke, K., Stevens, S., Pfleiderer, B., & Gerlach, A. L. (2010). Interoceptive sensitivity in anxiety and anxiety disorders: an overview and integration of neurobiological findings. *Clinical psychology review*, 30(1), 1-11.

Dunn, B. D., Dalgleish, T., Ogilvie, A. D., & Lawrence, A. D. (2007). Heartbeat perception in depression. *Behaviour research and therapy*, 45(8), 1921-1930.

Dunn, B. D., Galton, H. C., Morgan, R., Evans, D., Oliver, C., Meyer, M., ... & Dalgleish, T. (2010). Listening to your heart: how interoception shapes emotion experience and intuitive decision making. *Psychological science*, 21(12), 1835-1844.

Dunn, B. D., Stefanovitch, I., Evans, D., Oliver, C., Hawkins, A., & Dalgleish, T. (2010). Can you feel the beat? Interoceptive awareness is an interactive function of anxiety-and depression-specific symptom dimensions. *Behaviour research and therapy*, 48(11), 1133-1138.

Ferri, F., Ardizzi, M., Ambrosecchia, M., & Gallese, V. (2013). Closing the gap between the inside and the outside: interoceptive sensitivity and social distances. *PLoS One*, 8(10), e75758.

First MB, S., & Gibbon M, W. (2002). Structured clinical interview for DSM-IV-TR axis I disorders, research version, patient edition (SCID-I/P). *New York: Biometrics Research*.

First, M. B., Spitzer, R. L., Gibbon, M., & Williams, J. B. (2002). *Structured clinical interview for DSM-IV-TR axis I disorders, research version, patient edition*. SCID-I/P.

Fitzgerald, P. B., Laird, A. R., Maller, J., & Daskalakis, Z. J. (2008). A meta-analytic study of changes in brain activation in depression. *Human brain mapping, 29*(6), 683-695.

Flint, A., Raben, A., Blundell, J. E., & Astrup, A. (2000). Reproducibility, power and validity of visual analogue scales in assessment of appetite sensations in single test meal studies. *International journal of obesity, 24*(1), 38.

Furman, D. J., Waugh, C. E., Bhattacharjee, K., Thompson, R. J., & Gotlib, I. H. (2013). Interoceptive awareness, positive affect, and decision making in major depressive disorder. *Journal of affective disorders, 151*(2), 780-785.

Garfinkel, S. N., & Critchley, H. D. (2013). Interoception, emotion and brain: new insights link internal physiology to social behaviour. Commentary on: “Anterior insular cortex mediates bodily sensibility and social anxiety” by Terasawa et al.(2012). *Social cognitive and affective neuroscience, 8*(3), 231-234.

Garfinkel, S. N., Seth, A. K., Barrett, A. B., Suzuki, K., & Critchley, H. D. (2015). Knowing your own heart: distinguishing interoceptive accuracy from interoceptive awareness. *Biological psychology, 104*, 65-74.

Gaynes, B. N., Rush, A. J., Trivedi, M. H., Wisniewski, S. R., Balasubramani, G. K., Spencer, D. C., ... & Fava, M. (2007). Major depression symptoms in primary care and psychiatric care settings: a cross-sectional analysis. *The Annals of Family Medicine, 5*(2), 126-134.

Gelenberg, A. J., Freeman, M. P., Markowitz, J. C., Rosenbaum, J. F., Thase, M. E., Trivedi, M. H., ... & Schneck, C. D. (2010). Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder. Third edition. *The American Journal of Psychiatry, 167*(10), 1.

Hamilton M. (1959). The assessment of anxiety states by rating. *The British journal of medical psychology*, 32(1), 50-55.

Hamilton M. (1960). A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 23, 56-62.

Hamilton, J. L., & Alloy, L. B. (2017). Physiological Markers of Interpersonal Stress Generation in Depression. *Clinical Psychological Science*, 5(6), 911-929.

Hart, N., McGowan, J., Minati, L., & Critchley, H. D. (2013). Emotional regulation and bodily sensation: interoceptive awareness is intact in borderline personality disorder. *Journal of personality disorders*, 27(4), 506-518.

Herbert, B. M., & Pollatos, O. (2012). The body in the mind: on the relationship between interoception and embodiment. *Topics in cognitive science*, 4(4), 692-704.

Herbert, B. M., Herbert, C., & Pollatos, O. (2011). On the relationship between interoceptive awareness and alexithymia: is interoceptive awareness related to emotional awareness?. *Journal of personality*, 79(5), 1149-1175.

Herbert, B. M., Herbert, C., Pollatos, O., Weimer, K., Enck, P., Sauer, H., & Zipfel, S. (2012). Effects of short-term food deprivation on interoceptive awareness, feelings and autonomic cardiac activity. *Biological psychology*, 89(1), 71-79.

Herbert, B. M., Muth, E. R., Pollatos, O., & Herbert, C. (2012). Interoception across modalities: on the relationship between cardiac awareness and the sensitivity for gastric functions. *PloS one*, 7(5), e36646.

Hindmarch, I. (2002). Beyond the monoamine hypothesis: mechanisms, molecules and methods 1 To be presented at ECNP Barcelona, 5-9 October 2002, during the symposium "A new pharmacology of depression: the concept of synaptic plasticity.". *European Psychiatry*, 17, 294-299.

- James, W. (1884). What is emotion? *Mind*, 19, 188–205
- Jones, M. P., Hoffman, S., Shah, D., Patel, K., & Ebert, C. C. (2003). The water load test: observations from healthy controls and patients with functional dyspepsia. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 284(6), 896-904.
- Katkin, E. S., Blascovich, J., & Goldband, S. (1981). Empirical assessment of visceral self-perception: individual and sex differences in the acquisition of heartbeat discrimination. *Journal of Personality and Social Psychology*, 40(6), 1095.
- Katkin, E. S., Reed, S. D., & Deroo, C. (1983). A methodological analysis of 3 techniques for the assessment of individual-differences in heartbeat detection. *Psychophysiology*, 20(4), 452-452.
- Katkin, E. S., Wiens, S., & Öhman, A. (2001). Nonconscious fear conditioning, visceral perception, and the development of gut feelings. *Psychological Science*, 12(5), 366-370.
- Katon, W., Unützer, J., & Russo, J. (2010). Major depression: the importance of clinical characteristics and treatment response to prognosis. *Depression and anxiety*, 27(1), 19-26.
- Khalsa, S. S., Rudrauf, D., Damasio, A. R., Davidson, R. J., Lutz, A., & Tranel, D. (2008). Interoceptive awareness in experienced meditators. *Psychophysiology*, 45(4), 671-677.
- Knoll, J. F., & Hodapp, V. (1992). A comparison between two methods for assessing heartbeat perception. *Psychophysiology*, 29(2), 218-222.
- Krautwurst, S., Gerlach, A. L., Gomille, L., Hiller, W., & Witthöft, M. (2014). Health anxiety—An indicator of higher interoceptive sensitivity?. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 45(2), 303-309.
- Kupfer, D. J., Frank, E., & Phillips, M. L. (2012). Major depressive disorder: new clinical, neurobiological, and treatment perspectives. *The Lancet*, 379(9820), 1045-1055.

Kupferberg, A., Bicks, L., & Hasler, G. (2016). Social functioning in major depressive disorder. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *69*, 313-332.

Licht, C. M., de Geus, E. J., van Dyck, R., & Penninx, B. W. (2010). Longitudinal evidence for unfavorable effects of antidepressants on heart rate variability. *Biological psychiatry*, *68*(9), 861-868.

M.W. (1997). Heart rate variability: origins, methods, and interpretive caveat. *Psychophysiology*, *34*(6), 623–648.

Maister, L., & Tsakiris, M. (2014). My face, my heart: Cultural differences in integrated bodily self-awareness. *Cognitive neuroscience*, *5*(1), 10-16.

Maister, L., Hodossy, L., & Tsakiris, M. (2017). You fill my heart: Looking at one's partner increases interoceptive accuracy. *Psychology of Consciousness: Theory, Research, and Practice*, *4*(2), 248.

Mandelli, L., Petrelli, C., & Serretti, A. (2015). The role of specific early trauma in adult depression: a meta-analysis of published literature. Childhood trauma and adult depression. *European psychiatry*, *30*(6), 665-680.

Matthias, E., Schandry, R., Duschek, S., & Pollatos, O. (2009). On the relationship between interoceptive awareness and the attentional processing of visual stimuli. *Int J Psychophysiol*, *72*(2), 154–159.

McFarland, R. A. (1975). Heart rate perception and heart rate control. *Psychophysiology*, *12*(4), 402-405.

Meisenzahl, E. M., Seifert, D., Bottlender, R., Teipel, S., Zetsche, T., Jäger, M., ... & Hampel, H. (2010). Differences in hippocampal volume between major depression and schizophrenia: a comparative neuroimaging study. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, *260*(2), 127-137.

- Miller, L. C., Murphy, R., & Buss, A. H. (1981). Consciousness of body: Private and public. *Journal of Personality and Social Psychology*, 41, 397–406.
- Neuhaus, E., Bernier, R., & Beauchaine, T. P. (2014). Brief report: social skills, internalizing and externalizing symptoms, and respiratory sinus arrhythmia in autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 44(3), 730-737.
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9(1), 97-113.
- Paulus, M. P., & Stein, M. B. (2010). Interoception in anxiety and depression. *Brain structure and Function*, 214(5-6), 451-463.
- Phillips, G. C., Jones, G. E., Rieger, E. J., & Snell, J. B. (1999). Effects of the presentation of false heart-rate feedback on the performance of two common heartbeat-detection tasks. *Psychophysiology*, 36(4), 504-510.
- Plotsky, P. M., Owens, M. J., & Nemeroff, C. B. (1998). Psychoneuroendocrinology of depression: hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Psychiatric Clinics*, 21(2), 293-307.
- Pollatos, O., Gramann, K., & Schandry, R. (2007). Neural systems connecting interoceptive awareness and feelings. *Human brain mapping*, 28(1), 9-18.
- Pollatos, O., Traut-Mattausch, E., & Schandry, R. (2009). Differential effects of anxiety and depression on interoceptive accuracy. *Depression and anxiety*, 26(2), 167-173.
- Porges S.W. (2003). Social engagement and attachment: a phylogenetic perspective. *Ann N Y Acad Sci*, 1008, 31–47.
- Porges S.W. (2007). The polyvagal perspective. *Biol Psychol*, 74(2), 116–143.

Porges, S. (1993). Body perception questionnaire. *Laboratory of Developmental Assessment, University of Maryland*.

Porges, S. W., Doussard-Roosevelt, J. A., & Maiti, A. K. (1994). Vagal tone and the physiological regulation of emotion. *Monographs of the Society for Research in Child Development, 59*(2-3), 167–186.

Ring, C., Brener, J., Knapp, K., & Mailloux, J. (2015). Effects of heartbeat feedback on beliefs about heart rate and heartbeat counting: a cautionary tale about interoceptive awareness. *Biological psychology, 104*, 193-198.

Rizzolatti G., Fadiga L., Fogassi L., Gallese V., (1997). The space around us. *Science* 27-191

Rizzolatti G., Scandolara C., Matelli M., Gentilucci M. (1981) Afferent properties of periarculate neurons in macaque monkeys. I. Somatosensory responses Behavioural brain research 2: 147-163.

Rock, P. L., Roiser, J. P., Riedel, W. J., & Blackwell, A. D. (2014). Cognitive impairment in depression: a systematic review and meta-analysis. *Psychological medicine, 44*(10), 2029-2040.

Rottenberg, J., Gross, J. J., & Gotlib, I. H. (2005). Emotion context insensitivity in major depressive disorder. *Journal of abnormal psychology, 114*(4), 627.

Rottenberg J., Chambers A.S., Allen J.J., Manber R. (2007). Cardiac vagal control in the severity and course of depression: the importance of Symptomatic heterogeneity. *Journal of Affective Disorders, 103* (1-3), 173-179.

Schandry, R. (1981). Heart beat perception and emotional experience. *Psychophysiology, 18*(4), 483-488.

Schulz, A., Lass-Hennemann, J., Sütterlin, S., Schächinger, H., & Vögele, C. (2013). Cold pressor stress induces opposite effects on cardioceptive accuracy dependent on assessment paradigm. *Biological psychology*, 93(1), 167-174.

Sherrington, C. S. (1906). The integrative action of the nervous system.

Spielberger C.D., Gorusch R.L., Lushene R.E., Vagg P.R., Jacobs G.A. (1983). *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. Consulting Psychologists Press

Steger, M. F., & Kashdan, T. B. (2009). Depression and everyday social activity, belonging, and well-being. *Journal of counseling psychology*, 56(2), 289.

Störmer, S. W., Heiligtag, U., & Knoll, J. F. (1989). Heartbeat detection and knowledge of results: A new method and some theoretical thoughts. *Journal of Psychophysiology*. 3, 409-417.

Stunkard, A. J., & Fox, S. (1971). The Relationship of Gastric Motility and Hunger: A Summary of the Evidence. *Psychosomatic Medicine*, 33(2), 123-134.

Tajadura-Jiménez, A., & Tsakiris, M. (2014). Balancing the “inner” and the “outer” self: Interoceptive sensitivity modulates self–other boundaries. *Journal of Experimental Psychology: General*, 143(2), 736.

Tajadura-Jiménez, A., & Tsakiris, M. (2014). Balancing the “inner” and the “outer” self: Interoceptive sensitivity modulates self–other boundaries. *Journal of Experimental Psychology: General*, 143(2), 736.

Tsakiris, M., Tajadura-Jimenez, A., & Costantini, M. (2011). Just a heartbeat away from one’s body: interoceptive sensitivity predicts malleability of body-representations. *Proc Biol Sci*, 278(1717), 2470–2476.

Umiltà, C. (Ed.). (1999). *Manuale di neuroscienze*. Il mulino.

Viana, A. G., Palmer, C. A., Zvolensky, M. J., Alfano, C. A., Dixon, L. J., & Raines, E. M. (2017). Children's behavioral inhibition and anxiety disorder symptom severity: The role of individual differences in respiratory sinus arrhythmia. *Behaviour Research and Therapy*, *93*, 38-46.

Werner, N. S., Kerschreiter, R., Kindermann, N. K., & Duschek, S. (2013). Interoceptive awareness as a moderator of affective responses to social exclusion. *Journal of Psychophysiology*.

Whitehead, W. E., & Drescher, V. M. (1981). Perception of gastric contractions and self-control of gastric motility. *Psychophysiology*, *17*(6), 552-558.

Whitehead, W. E., Drescher, V. M., Heiman, P., & Blackwell, B. (1977). Relation of heart rate control to heartbeat perception. *Biofeedback and Self-regulation*, *2*(4), 371-392.

Wiebking, C., Bauer, A., De Greck, M., Duncan, N. W., Tempelmann, C., & Northoff, G. (2010). Abnormal body perception and neural activity in the insula in depression: an fMRI study of the depressed “material me”. *The World Journal of Biological Psychiatry*, *11*(3), 538-549.

Wiltink, J., Vogelsang, U., & Beutel, M. E. (2006). Temperament and personality: the German version of the Adult Temperament Questionnaire (ATQ). *GMS Psycho-Social Medicine*, *3*.

Zaki, J., Davis, J. I., & Ochsner, K. N. (2012). Overlapping activity in anterior insula during interoception and emotional experience. *Neuroimage*, *62*(1), 493-499.

## Ringraziamenti

In primo luogo vorrei ringraziare il Prof. Vittorio Gallese per aver suscitato in me l'interesse verso gli argomenti trattati in questa tesi grazie alle sue stimolanti lezioni, e per aver accettato il ruolo di Relatore.

Un sentito ringraziamento va alla mia Correlatrice, la Dott.ssa Marianna Ambrosecchia, per la disponibilità e l'infinita pazienza mostrata fino alla fine, e per l'aiuto e i preziosi consigli che mi ha fornito, senza i quali la stesura di questa tesi non sarebbe stata possibile.

Un ringraziamento lo devo anche a tutti i miei amici, lontani e vicini, il cui affetto mi ha aiutato ad andare avanti anche nei momenti più difficili.

Il ringraziamento più grande va ovviamente alla mia famiglia. A Nanà, che c'è sempre stata quando ne ho avuto bisogno, dacché ho memoria. A mia sorella, che sopporto da 21 anni (21 anni!), ma alla quale non potrò mai smettere di volere bene. Infine, ma non perché meno importanti, ai miei genitori, che mi hanno sempre sostenuta nelle mie scelte, con non pochi sacrifici, permettendomi di realizzare i miei obiettivi. A voi dedico questa tesi, perché senza di voi niente di tutto ciò che ho fatto sarebbe stato possibile. Grazie.