



**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA**

**Dipartimento di Psicologia Generale**

**Corso di laurea in Scienze psicologiche cognitive e psicobiologiche**

**Tesi di Laurea Triennale**

**Depressione e cardiopatia ischemica: il ruolo della  
reattività del sistema nervoso autonomo**

Depression and ischaemic heart disease: the role of autonomic nervous system  
reactivity

**Relatore**

Prof. Simone Messerotti Benvenuti

**Laureanda:**

Giopato Sara

Matricola: 1223431

Anno Accademico 2021-2022

<b>RIASSUNTO</b> .....	1
<b>1. DEPRESSIONE E CARDIOPATIA ISCHEMICA</b>	
1.1. Impatto e diffusione della depressione e della cardiopatia ischemica.....	2
1.2. Principali meccanismi leganti la depressione e la cardiopatia ischemica.....	4
1.2.1. Fattori comportamentali.....	4
1.2.2. Fattori biologici.....	6
1.2.2.1. Disregolazione asse ipotalamo-ipofisi surrene.....	6
1.2.2.2. Disregolazione metabolica.....	6
1.2.2.3. Disregolazione immuno-infiammatoria.....	7
1.3. Sistema nervoso autonomo .....	8
<b>2. DEPRESSIONE, REATTIVITÀ AUTONOMA E CARDIOPATIA ISCHEMICA</b>	
2.1. L'attività del sistema nervoso autonomo nella depressione: dati a riposo .....	16
2.2. La reattività del sistema nervoso autonomo nella relazione tra depressione e malattie cardiache.....	17
2.2.1. Evidenze dell'iperreattività cardiaca di fronte a stressor nella depressione.....	18
2.2.2. L'iporeattività cardiaca di fronte a stressor nella depressione....	21
<b>CONCLUSIONI</b> .....	27
<b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	29

## RIASSUNTO

La depressione e la cardiopatia ischemica rappresentano due delle principali cause di disabilità in tutto il mondo in quanto compromettono la qualità della vita delle persone che ne soffrono. È stata rilevata una relazione bidirezionale tra le due malattie. Inoltre, sono stati individuati fattori di mediazione sia comportamentali che biologici e fisiologici. I fattori comportamentali individuati, quali fumo, abuso di alcool, inattività fisica, obesità e scarsa aderenza al trattamento medico costituiscono uno stile di vita poco salutare. I fattori biologici e fisiologici evidenziati dalle ricerche comprendono, invece, la disregolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, la disregolazione metabolica, immuno-infiammatoria e un'attività atipica del sistema nervoso autonomo. Tuttavia, il ruolo di quest'ultimi meccanismi nella relazione tra depressione e cardiopatia ischemica, non è stato ancora compreso interamente. L'attività del sistema nervoso autonomo è oggetto di interesse sempre maggiore da parte della ricerca ed è stata studiata sia a riposo che in relazione a fattori di stress in individui con disturbo depressivo maggiore attuale, in remissione o con sintomatologia depressiva e in individui che soffrono di malattie cardiache. I risultati dello studio dell'attività nervosa autonoma a riposo identificano la diminuzione della variabilità della frequenza cardiaca, indice dell'equilibrio delle due divisioni del sistema nervoso autonomo sul cuore, come fattore di rischio per lo sviluppo di eventi cardiaci in individui con depressione, come dimostrato da Kemp e colleghi (2010). Tuttavia, nello studio di Licht e colleghi (2015), la presenza di una diminuita variabilità della frequenza cardiaca viene attribuita all'uso di farmaci antidepressivi, che vengono considerati fattori di rischio cardiaco in individui con depressione. I dati relativi alla reattività del sistema nervoso autonomo in condizioni stressanti riportano maggiore eterogeneità. Inizialmente, alcuni studi ipotizzarono che la relazione tra depressione e malattia cardiaca potesse essere descritta attraverso la presenza di un'elevata reattività cardiaca in individui depressi. Tale reattività risultava mediata dal sistema nervoso autonomo che contribuiva al rischio cardiaco, come dimostrato nello studio di Light, Kothandapani e Alle (1998). Tuttavia, ricerche più recenti evidenziano la presenza, in individui con depressione, di una ridotta reattività cardiaca di fronte a stressor, piuttosto che elevata, come dimostrato negli studi di York e colleghi (2007) e Phillips (2011) e una compromissione del recupero cardiaco, evidenziata nello studio di Salomon e colleghi (2009), avanzando l'ipotesi che siano l'iporeattività e la compromissione del recupero, a mediare la relazione tra depressione e rischio cardiaco. Tali evidenze sono discusse e descritte negli studi riportati di seguito.

## CAPITOLO 1

### DEPRESSIONE E CARDIOPATIA ISCHEMICA

#### 1.1. Impatto e diffusione della depressione e della cardiopatia ischemica

Il disturbo depressivo maggiore (DDM) è un disturbo dell'umore caratterizzato da episodi depressivi della durata di almeno due settimane nei quali è presente umore depresso e/o perdita di piacere nello svolgimento delle attività, insieme ad altri 5 sintomi depressivi (Kring, 2017). È stimato che circa 280 milioni di persone nel mondo soffrano di depressione (*Institute of Health Metrics and Evaluation*, 2021). I disturbi depressivi possono essere duraturi e ricorrenti, andando ad incidere sulla qualità della vita (Hare, Toukhsati, Johansson e Jaarsma, 2014), soprattutto se ad intensità moderata o grave, rendendo tale disturbo una delle principali cause di disabilità nel mondo (Organizzazione Mondiale della Sanità, 2021).

La cardiopatia ischemica comprende malattie cardiache a diversa eziologia accomunate da ischemia miocardica, una condizione di sofferenza del muscolo cardiaco causata dall'inadeguatezza del flusso ematico coronarico nel soddisfare le richieste di ossigeno e nutrienti necessarie alle fibre miocardiche per la contrazione del cuore. L'ischemia miocardica, se prolungata, porta alla necrosi delle fibre miocardiche provocando l'infarto acuto del miocardio (Crea, Infusino, e Lamendola, 2013). Per convenzione, la cardiopatia ischemica è equiparata alla placca aterosclerotica (Severino et al., 2020). Tuttavia, essa può manifestarsi come *cardiopatia ischemica cronica*, di cui fa parte l'angina cronica stabile, o come *sindrome coronarica acuta* (Crea et al., 2013). In Italia, le malattie cardiovascolari sono responsabili del 45-50% della mortalità e la sola cardiopatia ischemica è responsabile del 35% dei decessi dovuti a malattie cardiovascolari (Tunstall-Pedoe et al., 1994). È stato stimato che circa 126,5 milioni di persone a livello globale conviva con cardiopatia ischemica (Dai et al., 2022). La cardiopatia ischemica continua ad essere uno dei fattori principali di morte in Nord Africa, Medio Oriente e Asia centrale, mentre in Europa centrale è stata registrata una diminuzione della mortalità dovuta a tale patologia (Dai et al., 2022). La diminuzione di mortalità riportata, probabilmente, è legata alla presenza di nuove terapie farmacologiche e chirurgiche e alla maggiore attenzione prestata al controllo dei noti fattori di rischio (Balzi et al., 2008). In Italia, la cardiopatia ischemica contribuisce per il 6,6% al totale dei DALYs (anni di vita corretti per la disabilità) e nel 2002 si sono verificati circa 75.000 decessi per cardiopatia ischemica corrispondenti al 13,4% di tutte le morti e al 31,7% di quelle relative al sistema

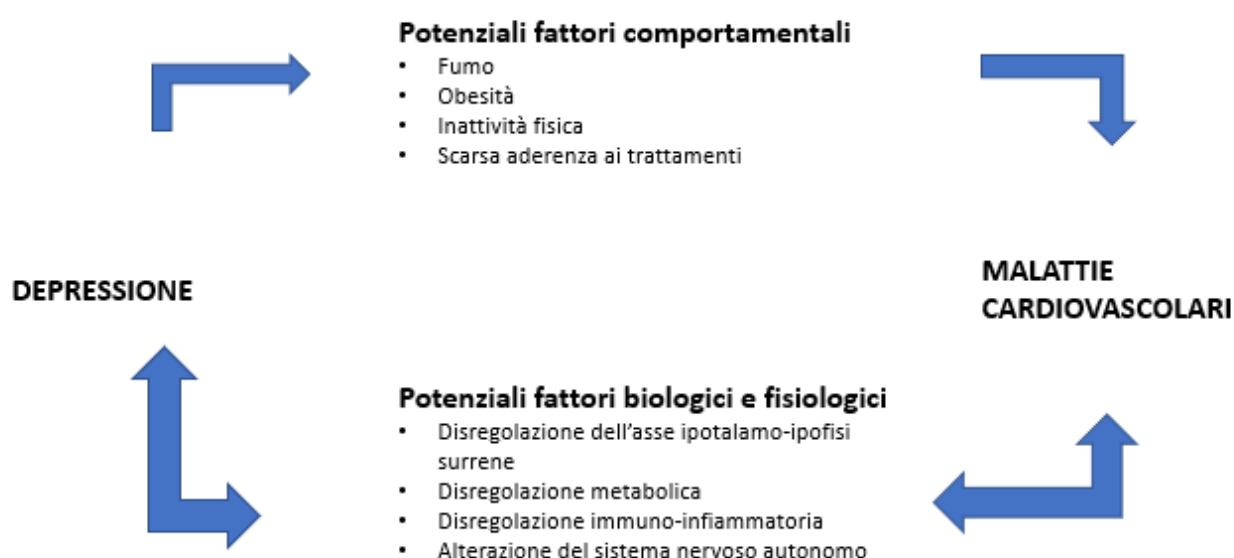
cardiocircolatorio (Balzi et al., 2008). La depressione e le malattie cardiovascolari sono attualmente le cause più comuni di disabilità nei paesi ad alto reddito e si prevede che nel 2030 possano diventarlo in tutti i paesi indipendentemente dal reddito (Organizzazione Mondiale della Sanità, 2008). Studi trasversali e prospettici hanno trovato comorbidità tra il disturbo depressivo maggiore e lo sviluppo di malattie cardiache (Grippe e Johnson, 2002; Penninx, 2017). La prevalenza della depressione nei pazienti cardiaci è variabile (Colquhoun et al., 2013). Risulta che la depressione maggiore affligga il 19,8% dei pazienti con recente infarto del miocardio e il 15-18% di individui con malattia coronarica stabile (Thombs et al., 2006); inoltre, il 50% di pazienti sottoposti a bypass coronarico presenta sintomi depressivi (Ziegelstein, 2001). Forme lievi di depressione sono presenti in due terzi dei pazienti dopo un infarto acuto del miocardio (Cay, Vetter, Philip e Dugard, 1972), mentre la depressione maggiore è riscontrata nel 15% dei pazienti con malattie cardiovascolari (Colquhoun et al., 2013). Secondo diversi studi longitudinali la depressione maggiore aumenterebbe dell'80% il rischio di sviluppo di malattie cardiovascolari (Nicholson, Kuper e Hemingway, 2006). Tuttavia, quando si considera la comorbidità tra queste due malattie è necessario distinguere la depressione come conseguenza della sofferenza cardiaca e vascolare, dalla depressione come fattore di rischio per lo sviluppo di malattia cardiaca (Brown, Barton e Lambert, 2009). Individuare la depressione come fattore di rischio eziologico e prognostico nelle malattie cardiache presenta numerose difficoltà, tra le quali la diversità dei campioni presi in esame (anziani, adulti, adolescenti), gli strumenti utilizzati per la diagnosi del disturbo depressivo maggiore (interviste strutturate o questionari) e attori confondenti associati alle malattie cardiache quali fumo, diabete mellito, vita sedentaria e obesità (Carney e Freedland, 2017).

Ciononostante, la depressione è stata associata ad un rischio più che quadruplo di mortalità in pazienti che hanno subito un infarto del miocardio durante i sei mesi di follow-up (Frasure-Smith, Lesperance e Talajic, 1993) e ad un tasso maggiore di complicanze cardiache quali angina, infarto del miocardio ricorrente, insufficienza cardiaca congestizia (o scompenso cardiaco) e aritmie, rispetto a pazienti non affetti da depressione (Rumsfeld et al., 2005). Inoltre, è stato suggerito un aumento da 2 a 3 volte del rischio di malattie cardiovascolari in pazienti sani con depressione attuale durante un follow-up di 6 mesi, con un'incidenza più elevata per il disturbo depressivo maggiore ricorrente (Seldenrijk et al., 2014) e depressione grave (Brown et al., 2009). I pazienti con

una sintomatologia depressiva più grave sembrerebbero infatti presentare un più alto tasso di mortalità dopo un infarto del miocardio (Bush et al., 2001).

## 1.2. Potenziali meccanismi leganti la depressione e la cardiopatia ischemica

Sebbene vi siano evidenze che mostrino la relazione tra stile di vita poco salutare caratterizzato da fumo, abuso di alcool, inattività fisica (Penninx, 2017) e fattori quali obesità, ipercolesterolemia, diabete mellito e ipertensione (Brown et al., 2009), i meccanismi biologici e fisiologici leganti la depressione e la cardiopatia ischemica non sono stati fino ad oggi del tutto compresi (Wang et al., 2013). Per un riassunto dei diversi fattori interagenti si veda Figura 1.1.



**Figura 1.1.** Potenziali fattori che possono spiegare la relazione tra le malattie cardiovascolari e la depressione (tratto da Hare et al., 2014).

### 1.2.1. Fattori comportamentali

La qualità della vita è un importante aspetto nella gestione dei pazienti con cardiopatia ischemica. Inoltre, studi trasversali su pazienti con malattie cardiache confermano la forte associazione tra depressione e qualità della vita (Dekker et al., 2011). La presenza di comportamenti a rischio negli individui che soffrono di disturbi depressivi può contribuire all'insorgenza di malattie cardiache (Penninx, 2017). Analisi di coorte dimostrano che il fumo sia uno dei principali fattori di rischio per lo sviluppo di malattie cardiache (Wilson et al., 1998). Tra gli individui con depressione è presente un elevato

tasso di fumatori; inoltre, le persone depresse fumano con più frequenza e hanno meno probabilità di smettere di fumare (Anda et al., 1990). Una delle ipotesi avanzate circa la relazione tra depressione, fumo e malattie cardiache, risiede nella disregolazione cardiaca provocata dal fumo che andrebbe a diminuire la variabilità della frequenza cardiaca, un indice di adattamento dell'organismo che riflette il bilanciamento delle branche autonome simpatica e parasimpatica sul cuore, ridotto in entrambe le condizioni (Harte et al., 2013). Oltre al fumo, un ulteriore fattore comportamentale comune alla depressione e alla cardiopatia ischemica è l'obesità. È stata riscontrata, infatti, una relazione bidirezionale tra obesità e sintomi depressivi. Quasi il 43% degli adulti che presenta sintomatologia depressiva è obeso (Pratt e Brody, 2014) e individui affetti da obesità hanno un rischio del 18% in più di sviluppare in seguito depressione. Le persone con depressione sembrano, difatti, condurre una dieta malsana rispetto alle persone non depresse, caratterizzata dall'assunzione di pietanze ad alto apporto calorico (Sanhueza, Ryan e Foxcroft, 2013) e da carenze di vitamina D, B12 e folati (Milaneschi et al., 2014). Allo stesso modo, l'obesità è stata riscontrata come un importante fattore di rischio per le malattie cardiache. Infatti, un alto indice di massa corporea (BMI) è stato ritenuto un predittore migliore del rischio di eventi cardiaci rispetto ad un basso indice di massa corporea (Polanka, Berntson, Vranj e Stewart, 2018). Uno studio recente ha inoltre dimostrato che le persone affette da depressione in comorbidità con il sovrappeso, hanno maggiori probabilità di sviluppare malattie cardiache (Park et al., 2020). Le spiegazioni proposte risiedono nei meccanismi fisiopatologici comuni alle due condizioni come l'alterazione della risposta infiammatoria (Ellulu et al., 2017) e/o in comportamenti di scarsa aderenza alla cura medica e attenzione al peso (Berntson et al., 2015). Oltretutto, le persone con depressione conducono una vita più sedentaria; sono meno coinvolte sia in attività motorie quali la camminata, che in attività sportive richiedenti uno sforzo fisico maggiore. Infine, gli individui con depressione sembrano prestare meno attenzione alla propria salute, faticando a seguire i trattamenti farmacologici prescritti e uno stile di vita più salutare che preveda attività fisica e astensione dal fumo (Di Matteo, Lepper e Croghan, 2000). Quindi, la ridotta attenzione verso la propria salute potrebbe contribuire allo sviluppo di cardiopatia nei pazienti con depressione. Il tasso di non aderenza ai farmaci nei pazienti depressi con malattie cardiache è infatti doppio rispetto al tasso di pazienti non depressi con malattie cardiache (Gehi, Haas, Pipkin e Whooley, 2005).

### **1.2.2. Fattori biologici**

I potenziali fattori biologici coinvolti nella relazione tra malattie cardiovascolari e disturbo depressivo maggiore, comprendono modificazioni a carico dell'asse ipotalamo-ipofisi surrene (*Hypothalamus-Pituitary-Adrenal axis*, HPA), implicato nella risposta allo stress (Jokinen e Nordström, 2009), lo squilibrio del sistema immunitario (Grippe e Johnson, 2002), la disregolazione metabolica e l'alterazione del sistema nervoso autonomo delineato, principalmente, nei pazienti depressi, dalla regolazione cardiovascolare e cardiorespiratoria (Bär et al., 2004; Schulz, Koschke, Bär e Voss, 2010).

#### **1.2.2.1. Disregolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene**

La depressione è stata associata all'iperreattività dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (Penninx, 2017). La risposta allo stress agisce attraverso l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene provocando il rilascio del *fattore di rilascio della corticotropina* da parte dell'ipotalamo che segnala all'ipofisi (o ghiandola pituitaria) di produrre l'*ormone adrenocorticotropo*. L'ormone corticotropo attraverso il circolo sanguigno raggiunge le ghiandole surrenali. Tale ormone e l'attività del sistema nervoso autonomo simpatico, segnalano alle ghiandole surrenali di secernere rispettivamente il cortisolo e le catecolamine (noradrenalina e adrenalina) (Grippe e Johnson, 2002). L'alterazione di mineralcorticoidi e glucocorticoidi, ormoni steroidei prodotti dal surrene, può determinare l'attivazione cronica della risposta allo stress (de Kloet, Joëls e Holsboer, 2005). Nei pazienti con depressione, oltre ad un maggior rilascio della corticotropina, dell'ormone adrenocorticotropo e delle catecolamine, è stata riscontrata una presenza elevata di cortisolo, confermata in una meta-analisi di Stetler e Miller (2011) dove elevati livelli di cortisolo sono stati rilevati in vari fluidi corporei come plasma, urina e saliva. Allo stesso modo, livelli elevati di cortisolo salivare sono stati trovati anche nei pazienti con malattie cardiache (Cohen, Edmondson e Kronish, 2015). Quindi, la depressione potrebbe portare allo sviluppo di malattie cardiovascolari mediante l'aumento di corticosteroidi che possono innescare aterosclerosi, ipercolesterolemia e ipertensione (Raadsheer et al., 1994). Tuttavia, studi longitudinali devono essere svolti per comprendere meglio in che misura e attraverso quali meccanismi l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene possa contribuire allo sviluppo di malattie cardiache (Penninx, 2017).

#### **1.2.2.2. Disregolazione metabolica**



La disregolazione metabolica è legata alla sindrome metabolica, un insieme di fattori di rischio concernenti il metabolismo quali l'obesità addominale, l'aumento di glucosio nel sangue (iperglicemia), pressione sanguigna elevata e aumento dei trigliceridi (Penninx, 2017). La sindrome metabolica è un fattore di rischio per lo sviluppo di malattie cardiache (Mottillo et al., 2010) ed è anche associata alla depressione (*odds ratio* = 1,34) (Pan et al., 2012). Ciononostante, i risultati che legano la depressione con la sindrome metabolica sono eterogenei (Penninx, 2017). Gli studi sembrano infatti suggerire che ad interessare il legame tra depressione e sindrome metabolica, siano l'obesità addominale e i disturbi lipidici tramite la produzione di citochine infiammatorie che causano risposte immuno-metaboliche patogene (Penninx, 2017).

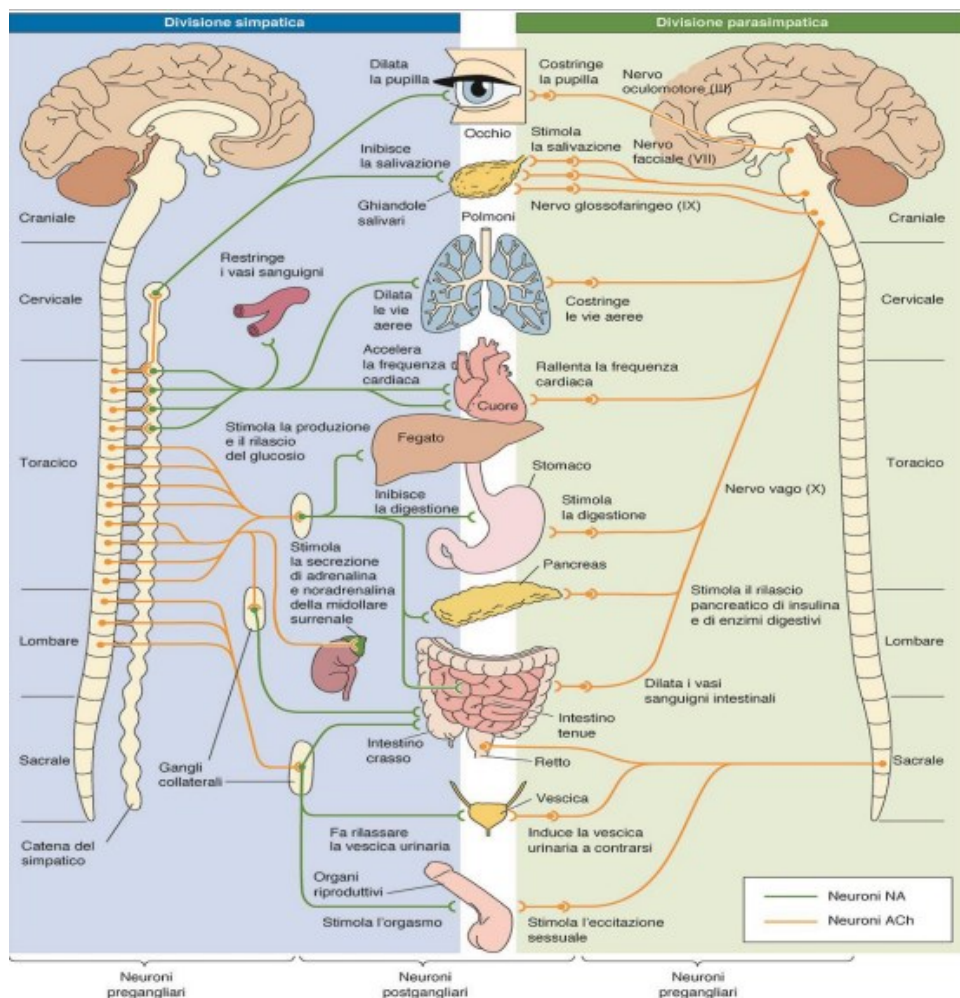
### **1.2.2.3. Disregolazione immuno-infiammatoria**

Diversi studi rilevano una relazione bidirezionale tra depressione e risposta immunitaria; da un lato sembrerebbe che la depressione modifichi la risposta immunitaria, mentre dall'altro le anomalie del sistema immunitario, caratterizzate sia da una iperreattività immunitaria che da un'iporeattività, potrebbero avere un ruolo eziologico nella depressione (Grippo e Johnson, 2002). La depressione è associata ad un'elevata secrezione di citochine pro-infiammatorie coinvolte nella risposta infiammatoria, quali *interleuchina-1b*, che sembra legata ad alterazioni del sonno e dell'appetito (Cunningham e De Souza, 1993), *fattore di necrosi tumorale  $\alpha$  (TNF  $\alpha$ )*, che sembra provocare sintomi depressivi come affaticamento e letargia (Spriggs et al., 1988) ed *interferone*, che sembra causare irritabilità e ritardo psicomotorio (Niiranen, 1988). Gli individui depressi mostrano un'attenuta risposta immunitaria cellulo-mediata, ovvero una risposta specifica di una cellula ad un preciso patogeno che ha superato le difese immunitarie. Un'alterata risposta cellulo-mediata nei pazienti depressi è dimostrata da una ridotta risposta dei leucociti ai mitogeni (Stein, Keller e Schleifer, 1985). Tuttavia, la relazione tra depressione e sistema immunitario non è chiara poiché vi è una comunicazione reciproca tra sistema endocrino, immunitario e sistema nervoso centrale (Grippo e Johnson, 2002). I cambiamenti immunitari sono associati altresì alle malattie cardiache. Il sistema immunitario influenza l'attività piastrinica nel sangue concorrendo ad eventi cardiaci avversi (Grippo e Johnson, 2002). Inoltre, cellule immunitarie come neutrofili, monociti e macrofagi sono implicate nello sviluppo dell'aterosclerosi (Evangelou, 1994). L'iperreattività dei leucociti sembra essere dannosa per la funzione cardiovascolare ed associata a cattiva prognosi dopo infarto del miocardio (Haines et al., 1983), oltre alla promozione della formazione di placche aterosclerotiche (Ito, Schmid-Scho"nbein,

Engler, 1990). Infine, le citochine pro-infiammatorie portano alla sintesi di proteine di fase acuta, come la proteina C reattiva (PCR), ovvero proteine sintetizzate durante un processo infiammatorio, responsabili di una risposta infiammatoria sistemica connessa all' aumento dell'insorgenza di morbilità e mortalità cardiaca (Cesari et al., 2003; Kaptoge et al., 2010).

### 1.3. Sistema nervoso autonomo

Il sistema nervoso autonomo (SNA), controllato principalmente dall'ipotalamo, è un sistema efferente composto da fibre e cellule che svolgono funzioni vegetative dell'organismo (Bear, Connors e Paradiso, 2016). Il sistema nervoso autonomo è composto dalla divisione simpatica e dalla divisione parasimpatica, operanti in parallelo e distinte da un punto di vista strutturale. Le divisioni simpatiche e parasimpatiche generalmente innervano tre tipi di tessuti: le ghiandole, la muscolatura liscia e il muscolo cardiaco, sebbene non tutti gli organi siano doppiamente innervati (si veda la Figura 1.2).

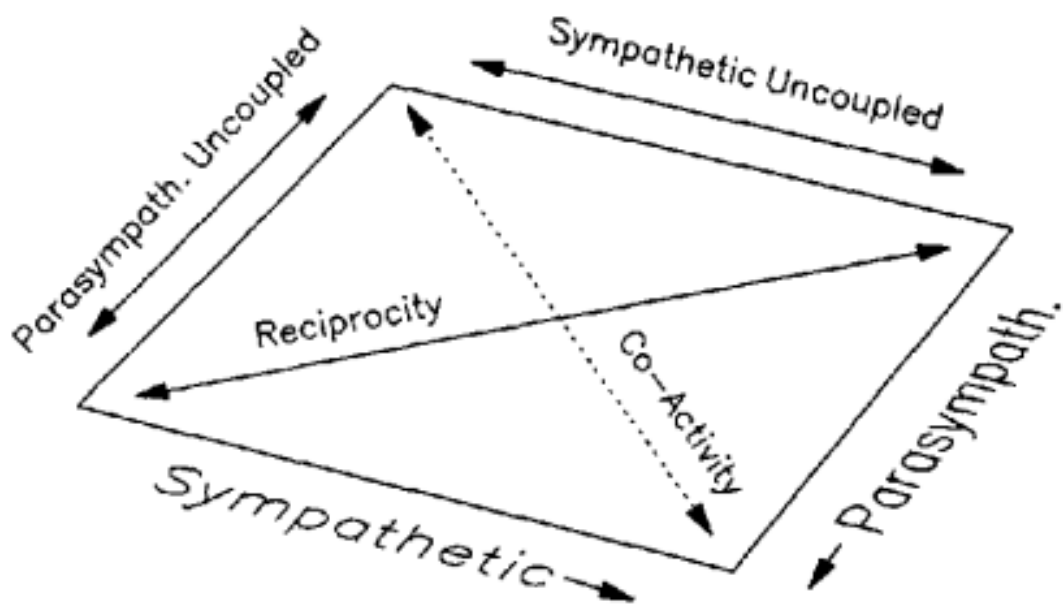


**Figura 1.2:** Innervazioni della divisione simpatica e parasimpatica del Sistema Nervoso Autonomo (tratto da Bear, Connors e Paradiso, 2016).

Gli effetti fisiologici delle due divisioni sono opposti: la divisione simpatica si attiva in un momento di minaccia reale o percepita ed è caratterizzata da risposte fisiologiche che preparano l'organismo ad un'immediata azione, quali l'incremento della frequenza cardiaca, l'aumento della pressione arteriosa, l'inibizione delle funzioni digestive e la mobilitazione delle riserve di glucosio. La divisione parasimpatica, al contrario, mantiene l'omeostasi e si occupa di immagazzinare energia. La risposta fisiologica di questa divisione, prevede la diminuzione del battito cardiaco, della pressione arteriosa e l'attivazione delle funzioni digestive (Bear et al., 2016). I neuroni post-gangliari della divisione parasimpatica rilasciano acetilcolina (ACh), che ha un effetto diretto sull'organo bersaglio, mentre i neuroni post-gangliari simpatici rilasciano noradrenalina (NA), che ha una diffusione più ampia, tanto da entrare nel circolo sanguigno (Bear et al., 2016). Il sistema nervoso autonomo si occupa di mantenere un equilibrio tra le due divisioni in modo da svolgere un'attività coordinata (Bear et al., 2016). Le due divisioni nervose autonome sono rappresentate dal concetto della *reciprocità autonoma* lungo un continuum bipolare dove l'aumento di un ramo, corrisponde alla diminuzione dell'altro. Nonostante la validità di questa teoria, Bertson, Cacioppo e Quigley (1991) propongono il modello dello *spazio autonomo bivariato*, che risponde alla necessità di considerare le funzioni del sistema nervoso autonomo lungo una superficie bidimensionale (si veda la Figura 1.3). In particolare, i tre principi su cui si basa il modello dello *spazio autonomo bivariato* sono:

1. L'innervazione degli organi (singola o duale) da parte della divisione parasimpatica e della divisione simpatica;
2. L'azione antagonista o sinergica delle due divisioni su organi doppiamente innervati;
3. La presenza di modalità di controllo accoppiate, disaccoppiate, reciproche o non reciproche (Bertson, Cacioppo e Quigley, 1991).

L'indipendenza di reazione delle due divisioni del sistema nervoso autonomo, porta infatti a modelli fisiologici quali la *co-attivazione* (alta risposta parasimpatica e alta risposta simpatica) e la *co-inibizione* (bassa risposta parasimpatica e bassa risposta simpatica).



**Figura 1.3.** Modello bidimensionale dello spazio autonomo. Gli assi rappresentano il livello di attività delle innervazioni simpatiche e parasimpatiche. La freccia solida che si estende dalle intersezioni dell'asse sinistro a quello destro rappresenta la diagonale di reciprocità. La freccia tratteggiata che si estende dalle intersezioni dell'asse posteriore a quello anteriore rappresenta la diagonale di coattività. Le frecce a fianco degli assi rappresentano i cambiamenti disaccoppiati nelle singole divisioni del sistema nervoso autonomo. Queste frecce, e i vettori ad esse paralleli, illustrano le principali modalità di controllo autonomo (tratto da Bertson, Cacioppo e Quigley, 1991).

L'alterazione dell'attività del sistema nervoso autonomo è uno dei meccanismi più studiati nella relazione tra depressione ed eventi cardiaci (Carney, Freedland, Rich e Jaffe, 1995). Le cause che portano ad uno squilibrio dell'attività del sistema nervoso autonomo sono ancora oggi fonte di dibattito (Penninx, Milaneschi, Lamers, e Vogelzangs, 2013), sebbene esse siano spesso definite attraverso un'alta reattività del sistema nervoso simpatico e un'iporeattività del sistema nervoso parasimpatico (Barton et al., 2007; Thayer, Yamamoto e Brosschot, 2010).

Il cuore è innervato sia dal sistema nervoso simpatico che dal sistema nervoso parasimpatico; per misurare l'influenza del sistema nervoso autonomo sull'attività cardiaca vengono utilizzati alcuni indici dall'elettrocardiogramma (ECG), quali:

- La *frequenza cardiaca (FC)*, ovvero il numero di battiti cardiaci per unità di tempo (min), che indica l'equilibrio dell'attività parasimpatica e simpatica del sistema nervoso autonomo (Heponiemi et al., 2007);
- la *variabilità della frequenza cardiaca* (heart rate variability, HRV), calcolata secondo approcci basati sul *tempo* e sulla *frequenza*. Indice prevalente dell'attività parasimpatica sul cuore, la variabilità della frequenza cardiaca, descrive quanto varia il battito cardiaco in un periodo di tempo (Schumann, Andrack e Bär, 2017). Le misure della variabilità della frequenza cardiaca basate sulla frequenza comprendono l'indice a bassa frequenza (*low frequency*, LF-HRV, 0.04–0.15 Hz), che rappresenta l'influenza del sistema nervoso simpatico sul cuore, l'indice ad alta frequenza (*high frequency*, HF-HRV, 0.15–0.40 Hz), che riflette l'influenza del sistema nervoso parasimpatico e il rapporto degli indici a bassa ed alta frequenza LF/HF, che delinea l'interazione tra le due divisioni nervose autonome. Tuttavia, altri studi hanno riportato che il rapporto LF/HF potrebbe indicare la sensibilità barocettiva (Voss, Boettger, Schulz, Gross e Bar, 2011). Le misure della variabilità della frequenza cardiaca basate sul tempo comprendono SDNN e RMSSD. SDNN indica la deviazione standard degli intervalli NN, ovvero gli intervalli tra complessi QRS adiacenti, risultanti dalla depolarizzazione ventricolare. RMSSD descrive, invece, il valore quadratico medio della differenza successiva degli intervalli RR, ovvero gli intervalli che corrispondono all'inizio di un complesso QRS e l'inizio del complesso QRS successivo e riflette principalmente l'attività parasimpatica (Taylor, 2010).
- *L'aritmia sinusale respiratoria (RSA)* indica l'interazione tra meccanismi respiratori e cardiaci ed è modulata dal nervo vago. L'aritmia sinusale respiratoria rappresenta la regolazione vagale della frequenza cardiaca in linea con il ciclo respiratorio, dove la frequenza cardiaca aumenta durante l'inspirazione e diminuisce nell'espirazione (Panaite et al., 2016). Gli studi, indicano che il livello dell'aritmia sinusale respiratoria a riposo e la sua fluttuazione di fronte a una condizione stressante siano modulati da aree corticali e sottocorticali che integrano la regolazione autonoma cardiaca con processi cognitivi, emotivi e comportamentali (Lane, Reiman, Ahern e Thayer, 2001).
- *L'ampiezza dell'onda T* indica il tempo impiegato per la ripolarizzazione ventricolare ed è legata inversamente all'attivazione del sistema nervoso simpatico dove un'alta onda T indica bassa attività autonoma simpatica e una bassa onda T indica alta attività autonoma simpatica (Carney, Freedland e Veith, 2005);

- *Il periodo di pre-eiezione (PEP)* è un indice mediato dal sistema beta-adrenergico simpatico. Riflette il tempo tra depolarizzazione del ventricolo sinistro e l'espulsione del sangue attraverso l'aorta (Bylsma, et al., 2015), dove i valori più brevi indicano maggiore contrattilità cardiaca conseguente ad una maggiore attività del sistema nervoso simpatico (Berntson et al., 1993). Il periodo di pre-eiezione è considerato un indice di mobilitazione dello sforzo necessario per soddisfare le esigenze ambientali, dove un basso indice designa la mobilitazione delle risorse (Gendolla, 2012).

Altri indici che riflettono la modulazione autonoma sono il riflesso barocettivo e la conduttanza cutanea (*skin conductance response*, SCR). Il riflesso barocettivo è regolato dal sistema nervoso autonomo e da altri meccanismi coinvolti nella regolazione cardiaca (Carney et al., 2005). I barocettori arteriosi sono meccanicocettori situati nell'arco aortico e nel seno carotideo che vengono utilizzati per regolare la pressione arteriosa influenzando la gittata cardiaca e la vasocostrizione (Grippe e Johnson, 2002). Il riflesso barocettivo riflette la combinazione dell'attività simpatica e parasimpatica; tale riflesso risponde ai cambiamenti di pressione arteriosa alterando la frequenza cardiaca, la contrattilità del cuore e il tono vascolare con lo scopo di mantenere l'omeostasi (Grippe e Johnson, 2002). La conduttanza cutanea è, invece, un indice puro dell'attività simpatica in quanto dipende dalle ghiandole sudoripare che vengono innervate solo dal sistema nervoso simpatico (Bear et al., 2016). Conseguentemente, l'incremento della conduttanza cutanea dimostra l'elevata attività del sistema nervoso simpatico (Bach et al., 2010).

In letteratura, la relazione tra depressione e cardiopatia ischemica è stata descritta mediante l'alterazione dell'attività nervosa autonoma. È stata constatata, in individui con depressione, un'alta frequenza cardiaca a riposo e in risposta a stress fisico, ridotta variabilità della frequenza cardiaca, diminuita sensibilità dei barocettori e la presenza di aritmie e cambiamenti nelle proprietà elettrofisiologiche dei ventricoli (Wang et al., 2013). Esempi di tali cambiamenti sono l'aumento della variabilità QT ed una frequenza cardiaca anormale in risposta alle contrazioni ventricolari premature, ovvero i battiti cardiaci anticipati che deviano dal normale evento elettrico del ciclo cardiaco (Carney e Freedland, 2017). Infatti, lo squilibrio dell'influenza autonoma sul cuore è stato indicato come predisponente, nei pazienti con malattia coronarica, a tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare e morte cardiaca improvvisa (Podrid, Fuchs e Candinas, 1990; Pruvot et al., 2000). Il tono parasimpatico è importante nella prevenzione di aritmie ventricolari poiché mantiene stabile l'elettricità del cuore (Huges e Stoney, 2000). In

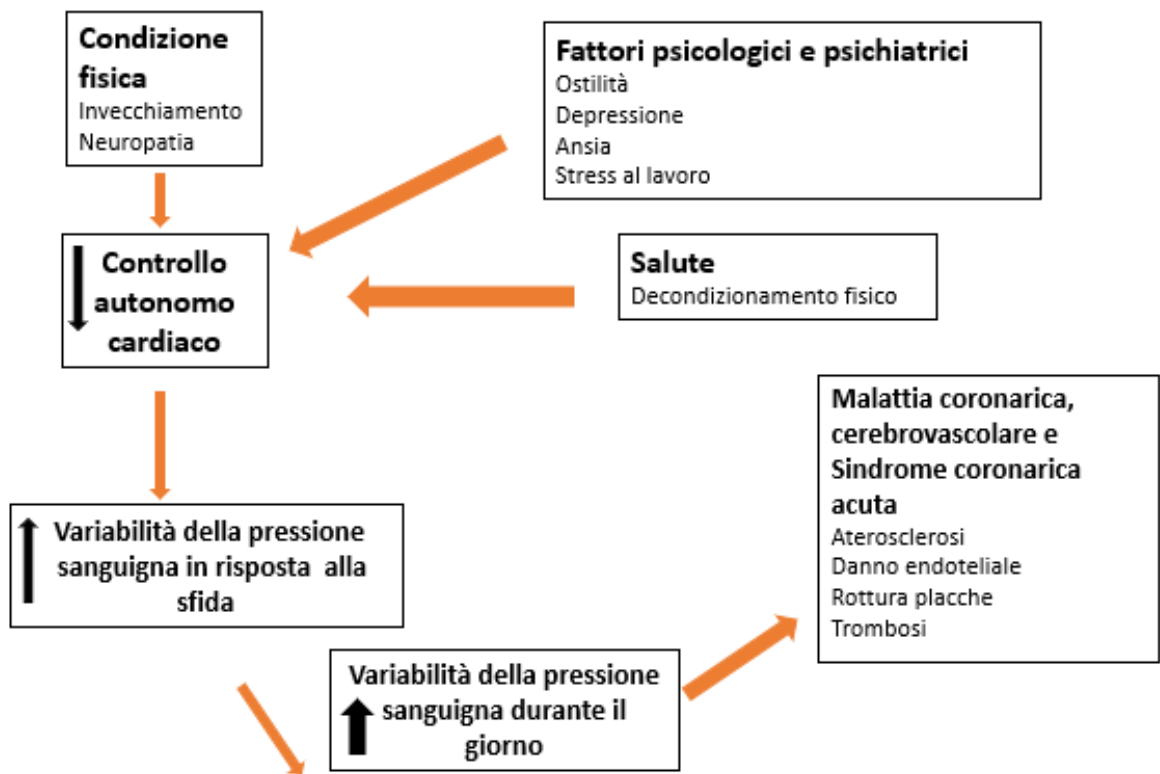
questo senso, la depressione potrebbe essere associata a una ridotta influenza autonoma parasimpatica sul cuore evidenziata da una ridotta variabilità della frequenza cardiaca che favorisce la comparsa di aritmie letali in individui con depressione (Hughes e Stoney, 2000). In uno studio condotto da Wang e colleghi (2013) è stata trovata, in pazienti con depressione, un'elevata prevalenza di aritmie sopraventricolari e di battiti atriali e ventricolari prematuri rispetto a controlli sani, suggerendo una maggiore vulnerabilità dei primi alla presenza di aritmie. Gli autori pongono l'accento sullo squilibrio del coordinamento tra divisione parasimpatica e divisione simpatica (aumento del tono simpatico e corrispondente riduzione del tono parasimpatico), come meccanismo associabile all'induzione di aritmie. Il rischio di aritmia ventricolare potrebbe quindi essere legato all'aumento della autoritmicità delle fibre di Purkinje, indotta dalla secrezione adrenergica, con la conseguente riduzione del periodo diastolico nel quale i ventricoli si riempiono di sangue (Wang et al., 2013). Una diminuita variabilità della frequenza cardiaca, è stata difatti ipotizzata come meccanismo implicato nell'associazione tra disturbo depressivo e il rischio di morte cardiaca, specialmente in seguito ad un infarto del miocardio (Carney et al., 2005). In particolare, una diminuita aritmia sinusale respiratoria è presente in pazienti con grave cardiopatia coronarica ed è associata ad un rischio maggiore di morte improvvisa dopo un infarto acuto del miocardio (Taylor et al., 2006). Per indagare il ruolo della variabilità della frequenza cardiaca nella relazione tra depressione e mortalità cardiaca, Carney e colleghi (2001), misurano tale indice in pazienti depressi e non depressi in seguito ad un infarto del miocardio 24 ore dopo la dimissione dall'ospedale. Le analisi mostrano come gli indici del dominio della frequenza della variabilità della frequenza cardiaca, fossero più bassi nei pazienti depressi rispetto ai pazienti non depressi. I risultati rimangono significativi anche dopo l'aggiustamento per variabili confondenti fatta eccezione per l'indice ad alta frequenza della variabilità della frequenza cardiaca. Nella revisione svolta dallo stesso Carney e Freedland (2017), viene posto l'accento sull'indice di potenza a bassissima frequenza (*very low frequency*, VLF; 0.003-0.04 Hz), indicativo del controllo parasimpatico sul cuore, che viene considerato come rappresentante di un quarto della mortalità complessiva in pazienti depressi in seguito ad infarto del miocardio.

Ulteriori dati indicano che diverse componenti e meccanismi del riflesso barocettivo possono essere compromesse nei pazienti con depressione (Davydov, Shapiro, Cook e Goldstein, 2007), esponendo gli individui a rischio di aritmie ventricolari maligne (Schwartz et al., 1998) e morte cardiaca improvvisa (La Rovere, Pinna e Hohnloser,

2001). Infatti, un basso controllo del riflesso barocettivo, una misura della regolazione cardiovascolare simpato-vagale, è stato associato ad un aumento del rischio di morte cardiaca improvvisa nei pazienti dopo infarto del miocardio (Farrell, Odemuyiwa e Bashir, 1992) e ad un aumento del rischio di eventi cardiaci associati alla depressione (Watkins e Grossman, 1999). La sensibilità del riflesso barocettivo indica l'interazione tra la frequenza cardiaca e la regolazione della pressione sanguigna (Gerritsen et al., 2000). Quando la pressione sanguigna aumenta, il riflesso barocettivo produce un aumento dell'attività parasimpatica sul cuore, con una conseguente diminuzione della frequenza cardiaca ed una inibizione dell'attività simpatica diretta al cuore (Taylor et al., 2006). In questo senso, un basso controllo (o sensibilità) del riflesso barocettivo è associata ad aumento della pressione sanguigna (così come aumento della sua variabilità) e ad esagerata frequenza cardiaca in risposta a stressor psicologici (Sloan, Shapiro, Bagiella, Myers e Gorman, 1999).

Il modello psicofisiologico (si veda la Figura 1.4) evidenzia come siano i fattori comportamentali e psicologici a ridurre il controllo autonomo cardiaco (specialmente la modulazione parasimpatica cardiaca) da cui ne consegue l'aumento della variabilità della pressione sanguigna, indice della modulazione simpatica in risposta agli stressor e dannoso per le arterie coronarie. Infatti, tale aumento, contribuisce alla formazione della placca aterosclerotica che, se rotta, stimola l'aggregazione piastrinica e la formazione di trombi che occludono le arterie coronariche, provocando eventi coronarici acuti (angina instabile e infarto del miocardio) (Sloan et al., 1999).





**Figura 1.4:** Modello psicofisiologico di coronaropatia e delle sindromi coronariche acute (tratto da Sloan et al., 1999).

## CAPITOLO 2

### DEPRESSIONE, REATTIVITÀ AUTONOMA E CARDIOPATIA ISCHEMICA

#### 2.1 L'attività del sistema nervoso autonomo nella depressione: dati a riposo

Il disequilibrio dell'attività autonoma sul cuore è stato studiato a riposo e di fronte a condizioni stressanti. Il cuore e in particolare il nodo seno-atriale, considerato il pacemaker naturale che guida il ritmo cardiaco, sono innervati da entrambi i rami del sistema nervoso autonomo (Bear et al., 2016). Normalmente, in una condizione di riposo, l'attività della divisione autonoma parasimpatica sul cuore, indicata come controllo vagale cardiaco (per l'influenza del nervo vago), inibisce l'attività della divisione simpatica provocando una diminuzione della frequenza cardiaca, rappresentata da un allungamento del tempo intercorrente tra battiti ed indicativa di alto controllo vagale cardiaco, considerato adattivo (Porges, 2007; Rottenberg, 2007). Al contrario, di fronte ad un evento stressante, un elevato ritiro vagale è stato dimostrato adattivo in quanto permetterebbe la mobilitazione delle risorse necessarie per affrontare le richieste ambientali (Stange, Alloy e Fresco, 2017). In linea con quanto riportato, basso controllo vagale cardiaco a riposo e un minore ritiro di questo di fronte a situazioni stressanti, indicano una capacità minore nella regolazione delle emozioni ed inflessibilità del comportamento (Rottenberg, 2007; Stange et al., 2017).

L'influenza della depressione sull'attività autonoma a riposo riporta dati eterogenei. Alcuni studi illustrano una diminuzione della variabilità della frequenza cardiaca (HRV) in pazienti con depressione, mentre altri non confermano tale risultato. Kemp e colleghi (2010) hanno condotto meta-analisi su diciotto studi che hanno indagato la variabilità della frequenza cardiaca su pazienti con depressione senza malattie cardiovascolari confrontati con individui di controllo. I risultati suggeriscono che la depressione si associ a ridotto indice ad alta frequenza della HRV e a ridotti indici della variabilità della frequenza cardiaca basati sul tempo, specialmente in pazienti con severo disturbo depressivo. Inoltre, è stato trovato un alto rapporto degli indici a bassa ed alta frequenza della HRV (LF/HF). Nessuna differenza è stata rilevata per l'indice a bassa frequenza della HRV. Da questo studio sembrerebbe quindi, che la depressione sia correlata con una diminuzione della variabilità della frequenza cardiaca, spiegata dagli autori come determinata dalla presenza, in pazienti depressi gravi, di sintomi somatici (per esempio i disturbi del sonno) rispetto a sintomi cognitivi. Dunque, secondo gli autori, i sintomi

somatici andrebbero ad incidere sulla variabilità della frequenza cardiaca, diminuendola (Kemp et al., 2010).

In contrasto con questa meta-analisi, vi è uno studio di Licht e colleghi (2015) che ha messo a confronto pazienti anziani (con più di 60 anni) con depressione, in terapia farmacologica e non in terapia farmacologica, con controlli sani. Gli indici misurati in questo studio sono la frequenza cardiaca, l'aritmia sinusale respiratoria e il periodo di pre-eiezione. I risultati dimostrano che soltanto i pazienti con depressione che assumevano farmaci antidepressivi (e non i pazienti depressi non in terapia farmacologica), presentano un ridotto indice dell'aritmia sinusale respiratoria, un piccolo aumento della frequenza cardiaca (2.5 battiti/ minuto in più), ma periodo di pre-eiezione equiparabile. Pertanto, Licht e colleghi sostengono che il legame esistente tra la depressione e l'alterazione del controllo nervoso autonomo cardiaco non sia associato al disturbo depressivo in sé, quanto più al trattamento farmacologico previsto. In aggiunta, lo studio di Licht e colleghi evidenzia come tutte le classi di antidepressivi quali i triciclici e gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (*Selective serotonin reuptake inhibitor*, SSRI), diminuiscano il controllo parasimpatico sul cuore. Infine, in uno studio svolto da (Dell' Acqua, Dal Bò, Benvenuti e Palomba, 2020), è stata dimostrata una ridotta variabilità della frequenza cardiaca, indicante una ridotta modulazione vagale, in individui con disforia, una condizione nella quale appare una sintomatologia depressiva che tuttavia non soddisfa i criteri diagnostici per il disturbo depressivo maggiore. Tale riduzione della variabilità della frequenza cardiaca è stata riscontrata anche nel gruppo di individui in remissione dalla depressione clinica. Sebbene la variabilità della frequenza cardiaca, sia un indice utilizzato per individuare il rischio di depressione clinica, l'eterogeneità dei risultati trovati fino ad oggi può essere spiegata da problematiche metodologiche come l'impiego stesso dell'indice della variabilità della frequenza cardiaca, che rappresenta principalmente l'azione della divisione parasimpatica sul cuore, rendendo meno evidente l'azione della divisione simpatica (Schumann, Andrack & Bär, 2017).

## **2.2. La reattività del sistema nervoso autonomo nella relazione tra depressione e malattie cardiache**

Lo stress è una risposta non specifica e generalizzata dell'organismo atta a fronteggiare un evento stressante attraverso la mobilitazione di risorse fisiologiche, cognitive, comportamentali ed emozionali (Selye, 1956). Gli eventi stressanti sono anche definiti *stressors*, o agenti stressanti, e implicano uno sforzo di adattamento dell'individuo.

Perché un evento sia ritenuto stressante, deve essere percepito come tale. La percezione dell'evento, quindi, determina le differenze individuali nella risposta (Selye, 1956). Di fronte ad un fattore stressante, la divisione simpatica del sistema nervoso autonomo si attiva provocando il rilascio di adrenalina e noradrenalina che a sua volta producono un aumento della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa, mentre la divisione parasimpatica viene soppressa (de Kloet et al., 2005). Diverse ricerche hanno trovato una reattività cardiaca anomala (elevata o ridotta) in individui depressi durante una condizione di stress (Ehrental, Herrmann-Lingen, Fey e Schauenburg, 2010; Cyranowski et al., 2011; Bylsma et al., 2015; Liang, Lee, Chen e Chang, 2015). Alcuni studi osservano in pazienti con depressione un'elevata risposta cardiaca e vascolare di fronte a *stressor* da laboratorio (Light, Kothandapani e Alle, 1998; Matthews, Nelesen e Dimsdale, 2005). Altre ricerche sostengono che tale effetto dipenda da variabili psicologiche quali l'aggressività. Tuttavia, un numero crescente di studi ha rivelato un'attenuata risposta cardiovascolare, piuttosto che elevata, in individui con depressione, sostenendo che quest'ultima sia implicata nello sviluppo di eventi cardiaci (Schwerdtfeger e Rosenkaime, 2011).

### **2.2.1. Evidenze dell'iperreattività cardiaca di fronte a stressor nella depressione**

Numerosi studi si sono concentrati sulla relazione tra depressione e reattività cardiaca di fronte a *stressor*, esaminando l'attività del sistema nervoso autonomo. Inizialmente, alcuni autori suggerirono che l'influenza dell'alterata attività autonoma nella depressione si potesse manifestare attraverso una reattività cardiaca e vascolare esagerata di fronte a *stressor*, la quale a sua volta, aumenterebbe il rischio di eventi cardiovascolari (Carroll, Phillips, Hunt, e Der, 2007). A sostegno di questa ipotesi, diversi studi prospettici hanno dimostrato come elevata reattività cardiaca e vascolare rappresenti un modesto fattore di rischio per lo sviluppo di aterosclerosi carotidea e ipertensione (Allen, Matthews e Sherman, 1997). Inoltre, alcuni risultati hanno dimostrato la presenza di una maggiore reattività cardiovascolare in individui con elevata sintomatologia depressiva (Light et al., 1998; Matthews et al., 2005).

In uno studio (Light, Kothandapani, e Alle, 1998), sessanta donne prive di malattie cardiache hanno completato il *Beck Depression Inventory* (BDI, Beck, 1996), un questionario a 21 item utilizzato per misurare la gravità della sintomatologia depressiva. In seguito, le 15 donne che ottengono il punteggio maggiore e le 15 donne che ottengono il punteggio minore al questionario, sono state sottoposte a due condizioni stressanti: una *sfida posturale*, consistente nel rimanere in piedi per qualche minuto e lo *speech test*, un

compito in cui viene richiesto di narrare un evento personale che ha provocato loro rabbia (Light et al., 1998). Alle partecipanti viene misurato il livello di pressione arteriosa sistolica, misurata durante la fase di contrazione cardiaca quando il sangue viene espulso dai ventricoli, la pressione arteriosa diastolica, misurata durante la fase di rilassamento ventricolare quando il cuore si riempie di sangue, e gli indici elettrocardiografici, quali il periodo di pre-eiezione e la variabilità della frequenza cardiaca. Inoltre, sono stati prelevati dei campioni di sangue per valutare il livello di noradrenalina plasmatica. Il gruppo di donne con elevata sintomatologia depressiva ha dimostrato livelli di pressione arteriosa sistolica e diastolica più elevati rispetto al gruppo di controllo, sia a riposo che durante le due condizioni di stress. Inoltre, le analisi dimostrano un ridotto periodo di pre-eiezione indice di elevata contrattilità cardiaca e una ridotta variabilità della frequenza cardiaca a riposo e durante lo *speech test*. Infine, i risultati hanno dimostrato un'associazione tra maggiore frequenza cardiaca e un aumento di noradrenalina plasmatica durante lo *speech test*. Questi risultati portano gli autori a suggerire la presenza di una maggiore attivazione della divisione simpatica del sistema nervoso autonomo in soggetti che presentano depressione subclinica e quindi una maggiore reattività cardiaca allo *stressor* come fattore di rischio per lo sviluppo di eventi cardiaci (Light et al., 1998). Infatti, esagerata reattività della divisione simpatica del sistema nervoso autonomo di fronte a stress acuto può contribuire allo sviluppo di aritmie ventricolari e morte improvvisa (Esler, Kaye, Esler e Jennings, 1997), soprattutto in presenza di ischemia miocardica (Esler, 2017). L' aumento della pressione arteriosa in seguito a stress acuto, può fessurare le arterie coronarie favorendo la trombosi che porta all'infarto del miocardio (Esler, 2017).

L'ipotesi di un'elevata reattività cardiovascolare in pazienti depressi è stata indagata in una meta-analisi condotta da Kibler e Ma (2004), nella quale vengono presi in considerazione undici studi che comprendono misure della pressione arteriosa (sistolica e diastolica) e della frequenza cardiaca. Dai risultati emerge una correlazione positiva tra depressione e reattività cardiovascolare di fronte a stress, e in particolare un effetto moderatore della frequenza cardiaca nella correlazione positiva tra depressione e reattività cardiovascolare. Tuttavia, gli effetti non sono statisticamente significativi (Carroll et al., 2007), rendendo quindi i risultati inaffidabili (Schwerdtfeger e Rosenkaimer, 2011). Alcune ricerche sostengono che l'elevata reattività cardiovascolare dipenda da variabili psicologiche come l'ostilità, l'aggressività e il comportamento di tipo A (Chida e Hamer, 2008; Taylor, 2010; Schwerdtfeger e Rosenkaimer, 2011). I risultati

descritti in uno studio di Betensky e Contrada (2010), rivelano la depressione come predittiva di maggiore reattività cardiovascolare e pressione arteriosa quando presenti alti livelli di tratto di aggressività e rabbia. In particolare, gli autori evidenziano come la depressione e l'aggressività verbale, possano interagire aumentando la pressione arteriosa (sistolica e diastolica) in risposta a fattori di stress, contribuendo alla malattia cardiaca. Una meta-analisi condotta da Chida e Hamer (2008) dimostra come ostilità, aggressività e comportamento di tipo A, aumentino la reattività cardiovascolare evidenziando però come la risposta allo stress possa integrare sia un'iperreattività che un'iporeattività cardiaca, associata a depressione e tono dell'umore negativo.

Un risultato particolarmente degno di nota è la compromissione del recupero della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa in seguito a stress. Una mancanza di recupero è legata significativamente all'aumento del rischio di sviluppare malattie cardiache (Chida e Steptoe, 2010). In particolare, un recupero ritardato della frequenza cardiaca e una minore reattività autonoma cardiaca, indicata attraverso la misurazione della frequenza cardiaca, della variabilità della frequenza cardiaca e del periodo di pre-eiezione, sono stati associati ad un aumento di rischio di aterosclerosi (Heponiemi et al., 2007). La compromissione del recupero sembra essere associata a una serie di processi cognitivi disfunzionali della depressione, come la cognizione perseverante (Nolen-Hoeksema, 2000), la preoccupazione e la ruminazione (Brosschot, Gerin e Thayer, 2006) le quali sembrano provocare un'attivazione fisiologica sostenuta che aumenta il rischio di malattia cardiaca (Schwerdtfeger & Rosenkaimer, 2011). In uno studio (Salomon, Clift, Karlsdottir e Rottenberg, 2009), si avanza l'ipotesi della compromissione del recupero, invece che reattività esagerata, come fattore di aumentato rischio di malattia cardiaca in individui depressi. Un gruppo di individui con diagnosi di disturbo depressivo maggiore e un gruppo di controllo hanno svolto due compiti: lo *speech test* e il *mirror tracing task*, seguiti da un breve recupero di due minuti. Durante i compiti e il recupero sono stati misurati gli indici di pressione arteriosa, frequenza cardiaca, periodo di pre-eiezione e la portata cardiaca. Le analisi dei risultati dimostrano un recupero compromesso della frequenza cardiaca dopo lo *speech test*  $F_{(1, 45)} = 7.08, p < .05$  e il *mirror tracing task*  $F_{(1, 45)} = 7.29, p = .01$  nei partecipanti con disturbo depressivo maggiore. Inoltre, i risultati evidenziano una reattività cardiovascolare diminuita, e non elevata, nel gruppo di individui con diagnosi di disturbo depressivo maggiore di fronte ai due compiti stressanti, in contrasto con gli studi descritti in precedenza. La reattività attenuata seguita dalla compromissione del recupero, è caratteristica di individui

sottoposti a stress cronico (Matthews, Gump e Owens, 2001). Pertanto, gli autori dello studio suggeriscono che la depressione possa svolgere un ruolo di stress cronico di fondo o che sia associata a un livello di stress maggiore. La cronicità dello stress, unita alla perseverazione che caratterizza gli individui che soffrono di depressione, può portare al mantenimento della ridotta reattività agli stressor e alla compromissione del recupero, anche quando lo stressor cessa di esservi (Salomon et al., 2009).

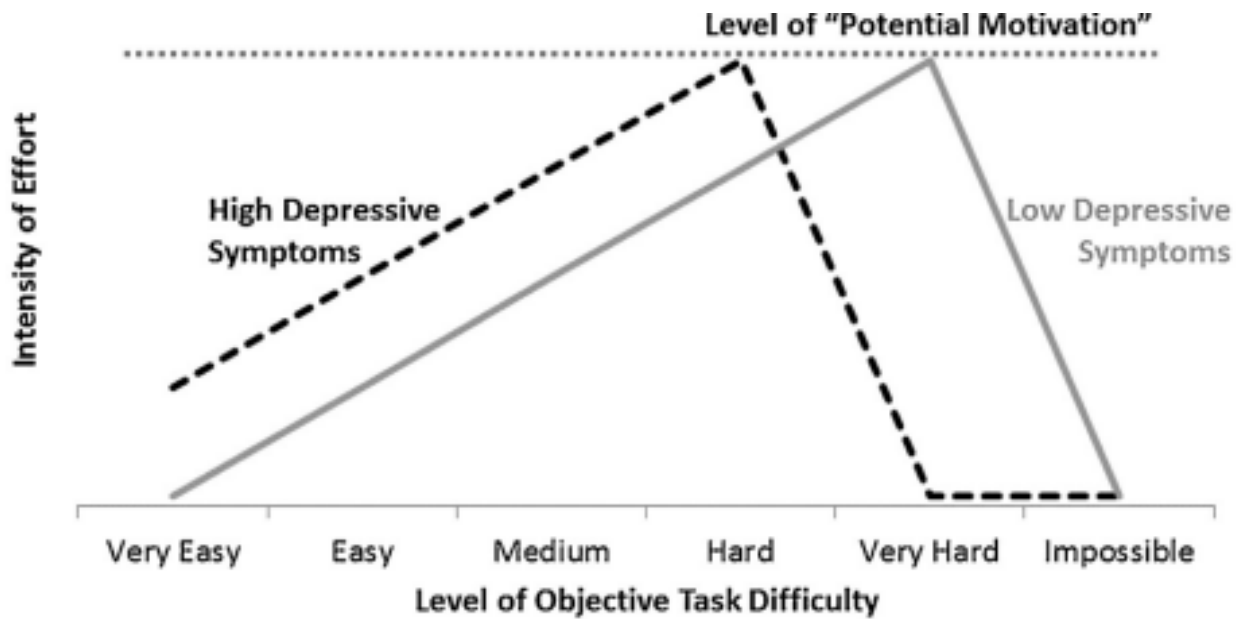
### **2.2.2. L'iporeattività cardiaca di fronte a stressor nella depressione**

Diversi studi suggeriscono che la depressione sia associata a una reattività cardiaca attenuata, non elevata (Schwerdtfeger, Rosenkaimer, 2011; Salomon et al, 2013).

In un primo studio York e colleghi (2007), hanno esaminato la relazione tra sintomi depressivi e reattività cardiaca e vascolare in pazienti con malattia coronarica durante un *compito di public speech*, nel quale viene richiesto ai partecipanti di inventare una storia che descriva uno scenario triste letto loro precedentemente dallo sperimentatore. Vengono misurati dati emodinamici quali la pressione arteriosa (sistolica e diastolica) e la frequenza cardiaca, sia nella fase di riposo che durante la condizione stressante. Le analisi dimostrano una correlazione negativa tra punteggi al *Beck Depression Inventory* e funzioni emodinamiche. Nello specifico, gli individui con elevata sintomatologia depressiva dimostravano una reattività diminuita di fronte al compito stressante. Simili risultati sono stati trovati in uno studio di Phillips (2011), dove sono stati analizzati i dati provenienti da analisi dello studio longitudinale *West of Scotland Twenty-07 Study*. In questo studio è stata dimostrata un'associazione negativa tra i punteggi depressivi e la reattività cardiovascolare. In particolar modo, i partecipanti con sintomatologia depressiva presentano una ridotta pressione arteriosa sistolica e una ridotta frequenza cardiaca durante il *Paced Auditory Serial Addition test (PASAT)* (Gronwall e Sampson, 1974), un compito di stress psicologico utilizzato per valutare l'attenzione divisa uditivo-verbale e risultato affidabile nel provocare cambiamento cardiaco e vascolare. Il cambiamento della frequenza cardiaca rimaneva significativo anche dopo l'aggiustamento per variabili confondenti quali sesso, età ed uso di antidepressivi. La presenza di diminuita reattività cardiaca e vascolare in individui depressi di fronte a fattori stressanti è stata associata alla presenza di disregolazione emotiva e deficit motivazionale (Lovallo, 2011). A loro volta, questi due fattori in un contesto stressante per l'individuo, possono riflettere l'incapacità e/o la mancanza di motivazione nella mobilitazione delle risorse necessarie per rispondere in modo appropriato alla situazione, manifestate

mediante la diminuzione dello sforzo impiegato (Wright et al., 1992). L'umore negativo che caratterizza gli individui che soffrono di depressione, potrebbe inoltre modificare la percezione della situazione, facendo sembrare un compito più complesso rispetto alla sua effettiva difficoltà, provocando una minore mobilitazione di risorse (Gendolla e Krusken, 2001). La *teoria dell'intensità motivazionale* (Brehm e Self, 1989) è utilizzata per spiegare l'associazione tra la depressione e il cambiamento della reattività cardiaca di fronte a stressor (Silva et al., 2014). Secondo questa teoria, di fronte ad una situazione stressante l'individuo mobilita le risorse in base all'importanza dell'obiettivo in gioco, che indica un limite allo sforzo che le persone sono disposte a spendere, e alla difficoltà del compito, che indica quanto sforzo le persone devono investire (Silva et al., 2014). In questo senso, all'aumentare della difficoltà percepita, vi sarà un aumento dello sforzo impiegato (Brehm e Self, 1989; Silva., 2014) fino al raggiungimento di un limite massimo oltre al quale il compito, risultando troppo difficile, verrà abbandonato (Silva et al., 2016). I sintomi depressivi, in particolar modo se elevati, influenzano lo sforzo impiegato. I compiti più semplici sono percepiti dagli individui con elevata sintomatologia depressiva come più difficili (si veda la Figura 2.1) e questo causa un aumento dello sforzo e della reattività cardiaca. Tale aumento di sforzo e reattività cardiaca viene dimostrato nello studio di Silva e colleghi (2016) mediante l'aumento della contrattilità cardiaca rappresentata da breve periodo di pre-eiezione (vicino allo zero) di fronte a un compito mentale stressante (Silva et al., 2016). Quando il compito è relativamente più difficile le persone con elevati sintomi depressivi dimostrano invece una diminuzione della contrattilità cardiaca, delineate da un periodo di pre-eiezione più lungo. Tale diminuzione è in linea con l'ipotesi dell'abbandono del compito, da parte delle persone con elevata sintomatologia depressiva, ad una difficoltà oggettivamente meno elevata rispetto all'abbandono del compito da parte di individui con bassa sintomatologia depressiva. Questo abbandono precoce da parte di individui con elevata sintomatologia depressiva, è motivato dal raggiungimento prematuro del limite massimo di difficoltà (Silva et al., 2016). In questo studio è stata anche misurata la variabilità della frequenza cardiaca; tuttavia, i risultati non hanno raggiunto la significatività statistica, portando gli autori ad enfatizzare l'importanza dell'esaminare sia indici simpatici che parasimpatici. Inoltre, gli autori hanno suggerito che le ricerche relative alla diminuzione della reattività cardiaca non abbiano prestato sufficiente attenzione alla percezione della difficoltà del compito negli individui che soffrono di depressione, che incide sullo sforzo impiegato rendendo maggiore o minore la reattività cardiaca e vascolare.





**Figura 2.1.** Effetti attesi dei sintomi depressivi e della difficoltà oggettiva del compito sull'intensità dello sforzo (tratto da Silva et al., 2016).

Un altro studio (Salomon et al., 2013) sostiene l'ipotesi della presenza di un deficit motivazionale in individui con disturbo depressivo maggiore attuale e in via di remissione, confrontati con individui di controllo. In questo studio sono state misurate la frequenza cardiaca, la pressione arteriosa (sistolica e diastolica) e il periodo di pre-eiezione (PEP) a riposo e durante lo *speech test* e il *cold pressor*, uno stressor fisico che aumenta la risposta cardiaca e vascolare, nel quale viene chiesto ai partecipanti di immergere la mano all'interno di una vasca di acqua ghiacciata, solitamente a temperatura di 4 gradi centigradi, per un minuto. In questo studio, gli sperimentatori hanno utilizzato una variante del *cold pressor* nella quale viene posizionato un impacco di ghiaccio sulla fronte del partecipante per due minuti. I risultati dello *speech test* hanno dimostrato che nella fase di preparazione del discorso vi è una diminuzione della pressione arteriosa sistolica, della frequenza cardiaca e un periodo di pre-eiezione più lungo nel gruppo con disturbo depressivo maggiore rispetto agli altri due gruppi. Un effetto di gruppo è stato inoltre riscontrato nella fase in cui i partecipanti hanno pronunciato il discorso, dove le persone con depressione presentavano minore frequenza cardiaca e più lungo periodo di pre-eiezione. Lo studio conferma i risultati di Salomon e colleghi (2009), poiché rivela una compromissione del recupero nei partecipanti con disturbo depressivo maggiore. Questi risultati sono coerenti con gli studi precedenti che hanno documentato una reattività cardiovascolare diminuita in compiti attivi. Inoltre, lo studio ha rivelato che i

discorsi del gruppo con depressione maggiore erano meno persuasivi rispetto ai discorsi degli altri due gruppi, suggerendo una mancanza di motivazione ad ottenere una buona performance (Salomon et al., 2013). Come nello studio precedente, gli autori sostengono che la reattività cardiovascolare diminuita sia legata all'alterazione della divisione nervosa simpatica. Tuttavia, vi sono delle evidenze che mostrano una ridotta reattività dell'aritmia sinusale respiratoria in pazienti con depressione maggiore (Salomon et al., 2009), suggerendo una mancanza di ritiro parasimpatico di fronte a *stressor*.

Una parte della letteratura, per comprendere la relazione tra depressione e rischio cardiaco, si è focalizzata sulla reattività della variabilità della frequenza cardiaca di fronte a stress e altri indici dell'attività parasimpatica in individui depressi che vengono trovati alterati (Silvia et al., 2016), come riportato nel primo capitolo. Coerentemente con l'ipotesi di un deficit motivazionale che provochi un minore sforzo in individui depressi, in un recente studio svolto da Brugnera e colleghi (2019), è stato utilizzato un compito di stress non verbale basato sul *Montreal Imaging Stress Task*, un compito aritmetico stressante utilizzato per indurre stress psicosociale in partecipanti sani. In questa ricerca sono stati presi in considerazione oltre ai sintomi depressivi, anche l'ansia, l'ostilità, la personalità di tipo D e lo stress situazionale che induce emotività negativa. I risultati dello studio, dopo il controllo dei falsi positivi effettuato con la procedura di *Benjamini-Hochberg*, riportano che solo la sintomatologia depressiva subclinica è correlata con una più alta variabilità della frequenza cardiaca a riposo e una reattività attenuata al compito stressante. Gli autori sostengono che nel loro campione di soggetti sani la sintomatologia depressiva sia associata con una attivazione del sistema nervoso parasimpatico prima di eseguire un compito stressante che porterebbe ad un ipoarousal e ad un minore impegno nello svolgimento del compito (Brugnera et al., 2019). L'iporeattività del sistema nervoso parasimpatico è stata riscontrata in un altro studio (Hu, Lamers, de Geus e Penninx, 2016), nel quale è stata misurata la reattività nervosa autonoma in partecipanti con depressione attuale, passata e controlli, in risposta a due compiti stressanti, l'*n-back* e un'*intervista psichiatrica*, con lo scopo di provocare rispettivamente stress cognitivo e stress personale-emotivo. Per misurare la risposta del sistema nervoso autonomo vengono usati diversi tipi di *stressor* in laboratorio. Gli *stressor* cognitivi e sociali (per esempio, compito numerico e *speech test*) includono una componente socio-valutativa rilevante per l'individuo, mentre gli *stressor* emotivi (per esempio, visione di un film) sono considerati maggiormente passivi poiché hanno lo scopo di elicitare un'emozione specifica (Schwerdtfeger e Rosenkaimer, 2011). Gli *stressor* sociali, proprio per la componente

socio-valutativa, sono considerati particolarmente importanti come fattori di rischio nella depressione oltre che più simili agli eventi di vita quotidiana sperimentati dagli individui (Hamilton e Alloy, 2016). Gli *stressor* attivi e passivi richiedono a loro volta due tipi di coping (attivo vs. passivo), che producono una differente risposta fisiologica poiché richiedono una diversa attivazione della divisione simpatica (Obrist, 1981). Gli *stressor* attivi sono associati ad una risposta cardiovascolare caratterizzata da un aumento della pressione sanguigna, elevata contrattilità cardiaca e aumento della gittata cardiaca. Una diminuita reattività cardiovascolare a *stressor* attivi in individui depressi, è coerente con l'ipotesi di un deficit motivazionale nella depressione (Schwerdtfeger e Rosenkaimer, 2011). Le analisi dei risultati dello studio di Hu e colleghi (2016), dimostrano un'iporeattività nel compito *n-back*, descritta da una minore reattività della frequenza cardiaca presente in entrambi i gruppi con psicopatologia e da diminuita aritmia sinusale respiratoria nel gruppo con psicopatologia attuale rispetto ai controlli. Dall'altra parte, nella condizione di intervista psichiatrica, è emersa una iperreattività nel gruppo con depressione, delineata da maggior frequenza cardiaca e maggiore aritmia sinusale respiratoria rispetto ai controlli. Questi risultati rimangono significativi anche in seguito al controllo per l'assunzione di farmaci antidepressivi, sostenendo quindi che non sia l'uso dei farmaci a moderare la reattività del sistema nervoso autonomo. L'iporeattività parasimpatica al compito con stress cognitivo sostiene l'ipotesi del disimpegno di persone con psicopatologia di fronte a compiti difficili, poiché possibilmente meno motivate (Hu et al., 2016). Al contrario, gli autori sostengono che l'iperreattività nella condizione di intervista psichiatrica sia determinata dal fatto che lo *stressor* emozionale, essendo più rilevante per gli individui possa essere percepito come più stressante. A tal proposito, sebbene parzialmente in contrasto con i risultati trovati da Hu e colleghi, un altro studio (Schwerdtfeger e Rosenkaimer, 2011) suggerisce che la diminuzione della reattività cardiaca negli individui con elevata sintomatologia depressiva riscontrata in compiti attivi dipenda maggiormente dalla rilevanza personale che il compito suscita nell'individuo. Questa ipotesi è in linea con la recente teoria che associa la depressione all'appiattimento emotivo, specialmente in situazioni percepite come irraggiungibili (Nesse, 2000; Bylsma Morris e Rottenberg, 2008). In particolare, in questo studio, 55 individui con diversi punteggi di depressione sono stati sottoposti a tre diversi tipi di *stressor* da laboratorio: uno *stressor* attivo (*speech test*) e due *stressor* passivi, il *cold pressor test*, un compito fisico privo di auto-rilevanza e un compito stressante rilevante per i soggetti che consisteva nel vedere la videoregistrazione della loro performance allo *speech test*. Gli

autori si aspettano una reattività attenuata al compito attivo, ma non al compito passivo. Sono state misurate la frequenza cardiaca, la pressione arteriosa (sistolica e diastolica) e la reattività elettrodermica. I risultati mostrano una reattività cardiaca, vascolare ed elettrodermica diminuita in individui con elevata sintomatologia depressiva nel compito dello *speech-test* e nel compito passivo di visualizzazione della performance.

In generale, visto l'eterogeneità dei risultati, le evidenze recenti sostengono la necessità di integrare misure del controllo simpatico e parasimpatico del cuore per comprendere più a fondo la reattività del sistema nervoso autonomo e la regolazione affettiva e comportamentale (Bylsma et al., 2015). In questo senso vengono proposti due indici da Berntson, Norman e Hawley e Cacioppo (2008): i) *L'equilibrio autonomo cardiaco* (CAB), calcolato come la differenza tra i valori standard di aritmia sinusale respiratoria e periodo di pre-eiezione, avente lo scopo di identificare se l'influenza sullo squilibrio del sistema nervoso autonomo sia determinata da una maggiore attività parasimpatica o simpatica, e ii) la *regolazione autonoma cardiaca* (CAR), ovvero la somma dei valori standard dell'aritmia sinusale respiratoria e del periodo di pre-eiezione, utilizzato per descrivere la co-attivazione o la co-inibizione e indice della regolazione cardiaca complessiva da parte del sistema nervoso autonomo (Bertson et al., 2008).

## CONCLUSIONI

L'istituto mondiale della sanità ha predetto che entro il 2020 la depressione sarebbe diventata la seconda causa di mortalità in tutto il mondo, dopo la cardiopatia ischemica. Le ricerche hanno evidenziato comorbidità tra le due condizioni. La relazione esistente tra depressione e cardiopatia ischemica sembra essere bidirezionale. Se da un lato la sintomatologia depressiva può essere riscontrata nei pazienti in seguito ad eventi cardiaci, come l'infarto acuto del miocardio (Cay et al., 1972), dall'altro la depressione può costituire un fattore di rischio cardiaco in chi ne soffre, rispetto alla popolazione generale (Fresure-Smith et al., 1993). Nello studio della relazione depressione-cardiopatia ischemica, sono stati evidenziati potenziali fattori di mediazione comportamentali quali fumo, obesità, inattività fisica e scarsa aderenza ai trattamenti e meccanismi biologici e fisiologici. Tali meccanismi comprendenti la disregolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, la disregolazione metabolica e immuno-infiammatoria, non sono stati ad oggi del tutto compresi (Wang et al., 2013)

Negli ultimi anni la ricerca si è interessata al ruolo che ricopre l'attività del sistema nervoso autonomo nella relazione bidirezionale evidenziata tra depressione e malattie cardiache (Penninx, 2017). I risultati a riposo hanno evidenziato una diminuzione della variabilità della frequenza cardiaca in individui con depressione, suggerendo che il ridotto tono vagale sul cuore possa essere un potenziale fattore di rischio per lo sviluppo di malattie cardiache (Kemp et al., 2010). Tuttavia, altri studi hanno documentato la presenza di una ridotta variabilità della frequenza cardiaca solo in individui con depressione che facevano uso di farmaci antidepressivi, sostenendo che siano questi a mediare il rischio di eventi cardiaci (Licht et al., 2015).

Per quanto riguarda la reattività autonoma cardiaca, si riscontrano evidenze eterogenee. Inizialmente, si pensava che l'alterazione dell'attività nervosa autonoma riscontrata in individui depressi si riflettesse nella presenza di un'esagerata reattività cardiaca di fronte a stressor e che fosse quest'ultima ad incrementare il rischio di malattia cardiaca (Light et al., 1998; Kibler e Ma, 2004; Matthews et al., 2005). Tuttavia, ulteriori studi hanno suggerito che la presenza di elevata reattività cardiaca sia mediata da variabili psicologiche quali l'aggressività (Betensky e Contrada, 2010; Schwerdtfeger e Rosenkaimer, 2011). Dall'altra parte, studi recenti hanno dimostrato che la depressione si associa a una diminuzione della reattività cardiaca (York et al., 2007; Phillips, 2011) la quale, secondo la teoria dell'intensità motivazionale, riflette una riduzione delle risorse mobilitate per far fronte ad una condizione stressante (Schwerdtfeger e Rosenkaimer,

2011; Salomon et al., 2013) a causa di un deficit motivazionale. Ulteriori studi dimostrano una ridotta reattività della variabilità della frequenza cardiaca di fronte a stress suggerendo un mancato ritiro vagale, conseguente ad un ipoarousal del sistema nervoso parasimpatico che spiegherebbe il disimpegno nei compiti, specialmente per quelli che richiedono un coping attivo, osservato in individui depressi (Brugnera et al., 2019). In concomitanza ad una ridotta reattività cardiaca, altri studi trovano una compromissione del recupero della frequenza cardiaca in individui con disturbo depressivo maggiore, avanzando l'ipotesi di un coinvolgimento del recupero e non della reattività cardiaca, come predisponente ad eventi cardiaci in pazienti con depressione (Salomon et al., 2009; Taylor, 2010). Ciononostante, i limiti metodologici evidenziati dall'uso di indici singoli del sistema nervoso parasimpatico e simpatico, conducono alla necessità di integrare diverse misure autonome per comprendere più a fondo la reattività del sistema nervoso autonomo e la regolazione affettiva e comportamentale (Bylsma et al., 2015) nella depressione e il suo legame nello sviluppo di malattie cardiache.

## BIBLIOGRAFIA

- Allen, M. T., Matthews, K. A., & Sherman, F. S. (1997). Cardiovascular reactivity to stress and left ventricular mass in youth. *Hypertension*, 30(4), 782-787.
- Anda, R. F., Williamson, D. F., Escobedo, L. G., Mast, E. E., Giovino, G. A., & Remington, P. L. (1990). Depression and the dynamics of smoking: a national perspective. *Jama*, 264(12), 1541-1545.
- Bach, D. R., Friston, K. J., & Dolan, R. J. (2010). Analytic measures for quantification of arousal from spontaneous skin conductance fluctuations. *International journal of psychophysiology*, 76(1), 52-55.
- Bär, K.-J., Greiner, W., Jochum, T., Friedrich, M., Wagner, G., Sauer, H. (2004). The influence of major depression and its treatment on heart rate variability and pupillary light reflex parameters. *Journal of Affective Disorders*. 82, 245–252.
- Barton, D. A., Dawood, T., Lambert, E. A., Esler, M. D., Haikerwal, D., Brenchley, C., et al. (2007). Sympathetic activity in major depressive disorder: identifying those at increased cardiac risk? *J Hypertens*, 25(2), 117–24.
- Bear, M.F., Connors, B.W., Paradiso, M.A. (2016). *Neuroscienze. Esplorando il cervello*. Milano: Edra S.p.A.
- Berntson, G. G., Cacioppo, J. T., & Quigley, K. S. (1991). Autonomic Determinism: The Modes of Autonomic Control, the Doctrine of Autonomic Space, and the Laws of Autonomic Constraint. *Psychological Review*, 98 (4), 459-487
- Berntson, G. G., Cacioppo, J. T., & Quigley, K. S. (1993). Cardiac psychophysiology and autonomic space in humans: empirical perspectives and conceptual implications. *Psychological bulletin*, 114(2), 296.
- Balzi, D., Barchielli, A., Battistella, G., Gnani, R., Inio, A., Tessari, R., ... & Simonato, L. (2008). Stima della prevalenza della cardiopatia ischemica basata su dati

sanitari correnti mediante un algoritmo comune in differenti aree italiane. *Epidemiologia e Prevenzione*, 32(3), 22-29.

Beck, A. T., Steer, R. A., & Brown, G. K. (1996). Beck depression inventory (BDI- II). Pearson.

Berntson, G.G., Norman, G.J., Hawkley, L.C., Cacioppo, J.T. (2008). Cardiac autonomic balance versus cardiac regulatory capacity. *Psychophysiology* 45(4), 643–652. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2008.00652.x>

Berntson, J., Stewart, K. R., Vrany, E., Khambaty, T., & Stewart, J. C. (2015). Depressive symptoms and self-reported adherence to medical recommendations to prevent cardiovascular disease: NHANES 2005–2010. *Social Science & Medicine*, 138, 74-81.

Betensky, J. D., & Contrada, R. J. (2010). Depressive symptoms, trait aggression, and cardiovascular reactivity to a laboratory stressor. *Annals of Behavioral Medicine*, 39(2), 184-191.

Brehm, J. W., & Self, E. A. (1989). The intensity of motivation. *Annual review of psychology*, 40(1), 109-131.

Brosschot, J. F., Gerin, W., & Thayer, J. F. (2006). The perseverative cognition hypothesis: A review of worry, prolonged stress-related physiological activation, and health. *Journal of psychosomatic research*, 60(2), 113-124.

Brown, A. D. H., Barton, D. A., & Lambert, G. W. (2009). Cardiovascular Abnormalities in Patients with Major Depressive Disorder: Autonomic Mechanisms and Implications for Treatment. *CNS Drugs*, 23(7), 583–602. <https://doi.org/10.2165/00023210-200923070-00004>

Brugnera, A., Zarbo, C., Tarvainen, M. P., Carlucci, S., Tasca, G. A., Adorni, R., Auteri, A., & Compare, A. (2019). Higher levels of Depressive Symptoms are Associated with Increased Resting-State Heart Rate Variability and Blunted Reactivity to a Laboratory Stress Task among Healthy Adults. *Applied Psychophysiology and*



*Biofeedback*, 44(3), 221–234. <https://doi.org/10.1007/s10484-019-09437-z>

- 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., Yaroslavsky, I., Rottenberg, J., Jennings, J. R., George, C. J., Kiss, E., Kapornai, K., Halas, K., Dochnal, R., Lefkovich, E., Benák, I., Baji, I., Vetró, Á., & Kovacs, M. (2015). Juvenile onset depression alters cardiac autonomic balance in response to psychological and physical challenges. *Biological Psychology*, 110, 167–174. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2015.07.003>
- Bush, D. E., Ziegelstein, R. C., Tayback, M., Richter, D., Stevens, S., Zahalsky, H., & Fauerbach, J. A. (2001). Even minimal symptoms of depression increase mortality risk after acute myocardial infarction. *The American journal of cardiology*, 88(4), 337–341.
- Carney, R. M., Freedland, K. E., Rich, M. W., & Jaffe, A. S. (1995). Depression as a risk factor for cardiac events in established coronary heart disease: a review of possible mechanisms. *Annals of behavioral medicine*, 17(2), 142–149.
- Carney, R. M., Blumenthal, J. A., Stein, P. K., Watkins, L., Catellier, D., Berkman, L. F., ... & Freedland, K. E. (2001). Depression, heart rate variability, and acute myocardial infarction. *Circulation*, 104(17), 2024–2028.
- Carney, R. M., Freedland, K. E., & Veith, R. C. (2005). Depression, the Autonomic Nervous System, and Coronary Heart Disease: *Psychosomatic Medicine*, 67, S29–S33. <https://doi.org/10.1097/01.psy.0000162254.61556.d5>
- Carney, R. M., & Freedland, K. E. (2017). Depression and coronary heart disease. *Nature Reviews Cardiology*, 14(3), 145–155. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2016.181>
- Carroll, D., Phillips, A. C., Hunt, K., & Der, G. (2007). Symptoms of depression and cardiovascular reactions to acute psychological stress: evidence from a population

study. *Biological psychology*, 75(1), 68-74.

Cay, E. L., Vetter, N., Philip, A. E., & Dugard, P. (1972). Psychological status during recovery from an acute heart attack. *Journal of psychosomatic research*, 16(6), 425-435.

Cesari, M., Penninx, B. W., Newman, A. B., Kritchevsky, S. B., Nicklas, B. J., Sutton-Tyrrell, K., ... & Pahor, M. (2003). Inflammatory markers and onset of cardiovascular events: results from the Health ABC study. *Circulation*, 108(19), 2317-2322.

Chida, Y., & Hamer, M. (2008). Chronic psychosocial factors and acute physiological responses to laboratory-induced stress in healthy populations: a quantitative review of 30 years of investigations. *Psychological bulletin*, 134(6), 829.

Chida, Y., & Steptoe, A. (2010). Greater cardiovascular responses to laboratory mental stress are associated with poor subsequent cardiovascular risk status: a meta-analysis of prospective evidence. *Hypertension*, 55(4), 1026-1032.

Cohen, B. E., Edmondson, D., & Kronish, I. M. (2015). State of the art review: depression, stress, anxiety, and cardiovascular disease. *American journal of hypertension*, 28(11), 1295-1302.

Colquhoun, D. M., Bunker, S. J., Clarke, D. M., Glozier, N., Hare, D. L., Hickie, I. B., ... & Branagan, M. G. (2013). Screening, referral and treatment for depression in patients with coronary heart disease. *Medical Journal of Australia*, 198(9), 483-484.

Crea, F., Infusino, F., Lamendola, P. (2013). Aspetti anatomico-clinici della cardiopatia ischemica. *Giornale Italiano dell'Arteriosclerosi*, 4(4), 3-22.

Cunningham Jr, E. T., & De Souza, E. B. (1993). Interleukin 1 receptors in the brain and endocrine tissues. *Immunology today*, 14(4), 166-170.

- Cyranowski, J. M., Hofkens, T. L., Swartz, H. A., Salomon, K., & Gianaros, P. J. (2011). Cardiac vagal control in nonmedicated depressed women and nondepressed controls: Impact of depression status, lifetime trauma history, and respiratory factors. *Psychosomatic Medicine*, *73*, 336–343.
- Dai, H., Much, A. A., Maor, E., Asher, E., Younis, A., Xu, Y., ... & Bragazzi, N. L. (2022). Global, regional, and national burden of ischaemic heart disease and its attributable risk factors, 1990–2017: results from the Global Burden of Disease Study 2017. *European Heart Journal-Quality of Care and Clinical Outcomes*, *8*(1), 50-60.
- Davydov, D. M., Shapiro, D., Cook, I. A., & Goldstein, I. (2007). Baroreflex mechanisms in major depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *31*(1), 164-177.
- de Kloet, E. R., Joëls, M., & Holsboer, F. (2005). Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nature reviews neuroscience*, *6*(6), 463-475.
- Dekker, R. L., Lennie, T. A., Albert, N. M., Rayens, M. K., Chung, M. L., Wu, J. R., ... & Moser, D. K. (2011). Depressive symptom trajectory predicts 1-year health-related quality of life in patients with heart failure. *Journal of cardiac failure*, *17*(9), 755-763.
- Dell'Acqua, C., Dal Bò, E., Benvenuti, S. M., & Palomba, D. (2020). Reduced heart rate variability is associated with vulnerability to depression. *Journal of Affective Disorders Reports*, *1*, 100006.
- Di Matteo, M. R., Lepper, H. S., & Croghan, T. W. (2000). Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. *Archives of internal medicine*, *160*(14), 2101-2107.

- Ellulu, M.S., Patimah, I., Khaza'ai, H., Rahmat, A., Abed, Y. (2017). Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complications. *Arch Med Sci.* 13(4), 851-63.  
<https://doi.org/10.5114/aoms.2016.58928>
- Ehrental, J. C., Herrmann-Lingen, C., Fey, M., & Schauenburg, H. (2010). Altered cardiovascular adaptability in depressed patients without heart disease. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 11(3), 586-593.
- Esler, M., Kaye, D., Esler, D., Jennings, G. (1997). Adrenergic nervous system in heart failure. *The American journal of cardiology*, 80(11), 7L-14L.
- Esler, M. (2017). Mental stress and human cardiovascular disease. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 74, 269-276.
- Evangelou, A. M. (1994). Platelet-activating factor (PAF): implications for coronary heart and vascular diseases. *Prostaglandins, leukotrienes and essential fatty acids*, 50(1), 1-28.
- Farrell, T. G., Odemuyiwa, O., Bashir, Y., Cripps, T. R., Malik, M., Ward, D. E., & Camm, A. J. (1992). Prognostic value of baroreflex sensitivity testing after acute myocardial infarction. *Heart*, 67(2), 129-137.
- Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M. (1993). Depression following myocardial infarction: impact on 6-month survival. *JAMA*, 270, 1819–1825.
- Gehi, A., Haas, D., Pipkin, S., & Whooley, M. A. (2005). Depression and medication adherence in outpatients with coronary heart disease: findings from the Heart and Soul Study. *Archives of internal medicine*, 165(21), 2508-2513.
- Gendolla, G. H., & Krüsken, J. A. N. (2001). The joint impact of mood state and task difficulty on cardiovascular and electrodermal reactivity in active coping. *Psychophysiology*, 38(3), 548-556.

- Gendolla, G. H. (2012). Implicit affect primes effort: A theory and research on cardiovascular response. *International Journal of Psychophysiology*, *86*, 123–135.
- Gerritsen, J., TenVoorde, B. J., Dekker, J. M., Kostense, P. J., Bouter, L. M., & Heethaar, R. M. (2000). Baroreflex sensitivity in the elderly: influence of age, breathing and spectral methods. *Clinical Science*, *99*(5), 371-381.
- Grippe, A. J., & Johnson, A. K. (2002). Biological mechanisms in the relationship between depression and heart disease. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *26*(8), 941–962. [https://doi.org/10.1016/S0149-7634\(03\)00003-4](https://doi.org/10.1016/S0149-7634(03)00003-4)
- Grippe, A. J., & Johnson, A. K. (2009). Stress, depression and cardiovascular dysregulation: A review of neurobiological mechanisms and the integration of research from preclinical disease models. *Stress*, *12*, 1–21.
- Gronwall, D., & Sampson, H. (1974). The psychological effects of concussion. Auckland, New Zealand: *Auckland University Press*.
- Haines, A. P., Howarth, D., North, W. R. S., Goldenberg, E., Stirling, Y., Meade, T. W., ... & Craig, M. M. (1983). Haemostatic variables and the outcome of myocardial infarction. *Thrombosis and haemostasis*, *50*(08), 800-803.
- Hamilton, J. L., & Alloy, L. B. (2016). Atypical reactivity of heart rate variability to stress and depression across development: Systematic review of the literature and directions for future research. *Clinical Psychology Review*, *50*, 67–79. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2016.09.003>
- Hare, D. L., Toukhsati, S. R., Johansson, P., & Jaarsma, T. (2014). Depression and cardiovascular disease: a clinical review. *European heart journal*, *35*(21), 1365-1372.
- Harte, C. B., Liverant, G. I., Sloan, D. M., Kamholz, B. W., Rosebrock, L. E., Fava, M., & Kaplan, G. B. (2013). Association between smoking and heart rate variability

among individuals with depression. *Annals of Behavioral Medicine*, 46(1), 73-80.

Heponiemi, T., Elovainio, M., Pulkki, L., Puttonen, S., Raitakari, O., & Keltikangas-Järvinen, L. (2007). Cardiac autonomic reactivity and recovery in predicting carotid atherosclerosis: the cardiovascular risk in young Finns study. *Health Psychology*, 26(1), 13.

Hu, M. X., Lamers, F., de Geus, E. J. C., & Penninx, B. W. J. H. (2016). Differential Autonomic Nervous System Reactivity in Depression and Anxiety During Stress Depending on Type of Stressor. *Psychosomatic Medicine*, 78(5), 562–572. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000313>

Hughes, J. W., & Stoney, C. M. (2000). Depressed mood is related to high-frequency heart rate variability during stressors. *Psychosomatic medicine*, 62(6), 796-803.

Institute of Health Metrics and Evaluation. (2021, May 1). Global Health Data Exchange (GHDx). Retrieved from <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool?params=gbd-api-2019-permalink/d780dffbe8a381b25e1416884959e88borg>

Ito, B. R., Schmid-Schönbein, G., & Engler, R. L. (1990). Effects of leukocyte activation on myocardial vascular resistance. *Blood Cells*, 16(1), 145-63.

Jokinen, J., & Nordström, P. (2009). HPA axis hyperactivity and cardiovascular mortality in mood disorder inpatients. *Journal of Affective Disorders*, 116(1–2), 88–92. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.10.025>

Kaptoge, S., Di Angelantonio, E., Lowe, G., Pepys, M.B., Thompson, S.G., Collins, R., Danesh, J. (2010). C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet*, 375, 132–1.

Kemp, A. H., Quintana, D. S., Gray, M. A., Felmingham, K. L., Brown, K., & Gatt, J. M. (2010). Impact of Depression and Antidepressant Treatment on Heart Rate Variability: A Review and Meta-Analysis. *Biological Psychiatry*, 67(11), 1067–1074. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.12.012>

- Kibler, J. L., & Ma, M. (2004). Depressive symptoms and cardiovascular reactivity to laboratory behavioral stress. *International journal of behavioral medicine, 11*(2), 81-87.
- Kring, A., Johnson, L. S., Davison, G. C., & Neale, J. M. (2017). *Psicologia Cognitiva quinta edizione italiana condotta sulla tredicesima edizione americana*. Zanichelli.
- La Rovere, M. T., Pinna, G. D., Hohnloser, S. H., Marcus, F. I., Mortara, A., Nohara, R., ... & Schwartz, P. J. (2001). Baroreflex sensitivity and heart rate variability in the identification of patients at risk for life-threatening arrhythmias: implications for clinical trials. *Circulation, 103*(16), 2072-2077.
- Lane, R. D., Reiman, E. M., Ahern, G. L., & Thayer, J. F. (2001). 21. Activity in medial prefrontal cortex correlates with vagal component of heart rate variability during emotion. *Brain and cognition, 47*(1-2), 97-100.
- Liang, C. S., Lee, J. F., Chen, C. C., & Chang, Y. C. (2015). Reactive heart rate variability in male patients with first-episode major depressive disorder. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry, 56*, 52–57.
- Licht, C. M., Naarding, P., Penninx, B. W., van der Mast, R. C., de Geus, E. J., & Comijs, H. (2015). The association between depressive disorder and cardiac autonomic control in adults 60 years and older. *Psychosomatic Medicine, 77*(3), 279-291.
- Light, K. C., Kothandapani, R. V., & Allen, M. T. (1998). Enhanced cardiovascular and catecholamine responses in women with depressive symptoms. *International Journal of Psychophysiology, 28*(2), 157-166.
- Lovallo, W. R. (2011). Do low levels of stress reactivity signal poor states of health?. *Biological psychology, 86*(2), 121-128.
- Matthews, K. A., Gump, B. B., & Owens, J. F. (2001). Chronic stress influences cardiovascular and neuroendocrine responses during acute stress and recovery,

especially in men. *Health Psychology*, 20(6), 403.

Matthews, S. C., Nelesen, R. A., & Dimsdale, J. E. (2005). Depressive symptoms are associated with increased systemic vascular resistance to stress. *Psychosomatic Medicine*, 67(4), 509-513.

Milaneschi, Y., Hoogendijk, W., Lips, P. T. A. M., Heijboer, A. C., Schoevers, R., Van Hemert, A. M., ... & Penninx, B. W. J. H. (2014). The association between low vitamin D and depressive disorders. *Molecular psychiatry*, 19(4), 444-451.

Mottillo, S., Filion, K. B., Genest, J., Joseph, L., Pilote, L., Poirier, P., ... & Eisenberg, M. J. (2010). The metabolic syndrome and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*, 56(14), 1113-1132.

Nesse, R. M. (2000). Is depression an adaptation?. *Archives of general psychiatry*, 57(1), 14-20.

Nicholson, A., Kuper, H., & Hemingway, H. (2006). Depression as an aetiologic and prognostic factor in coronary heart disease: A meta-analysis of 6362 events among 146 538 participants in 54 observational studies. *European Heart Journal*, 27(23), 2763–2774. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl338>

Niiranen, A., Laaksonen, R., Livanainen, M., Mattson, K., Färkkilä, M., & Cantell, K. (1988). Behavioral assessment of patients treated with alpha-interferon. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 78(5), 622-626.

Nolen-Hoeksema, S. (2000). The role of rumination in depressive disorders and mixed anxiety/depressive symptoms. *Journal of abnormal psychology*, 109(3), 504.

Obrist, P. A. (1981). *Cardiovascular Psychophysiology: A Perspective* Plenum Press. New York, NY.



- Organizzazione Mondiale della sanità (2008). The global burden of disease: 2004 update. *Geneva, Switzerland: WHO press.*
- Organizzazione Mondiale della sanità. [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
- Pan, A., Keum, N., Okereke, O. I., Sun, Q., Kivimaki, M., Rubin, R. R., & Hu, F. B. (2012). Bidirectional association between depression and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Diabetes care*, *35*(5), 1171-1180.
- Panaite, V., Hindash, A. C., Bylsma, L. M., Small, B. J., Salomon, K., & Rottenberg, J. (2016). Respiratory sinus arrhythmia reactivity to a sad film predicts depression symptom improvement and symptomatic trajectory. *International Journal of Psychophysiology*, *99*, 108–113.
- Park, S. J., Lee, M. G., Jo, M., Kim, G., & Park, S. (2020). Joint effect of depression and health behaviors or conditions on incident cardiovascular diseases: A Korean population-based cohort study. *Journal of Affective Disorders*, *276*, 616-622.
- Penninx, B. W., Van Tilburg, T., Boeke, A. J. P., Deeg, D. J., Kriegsman, D. M., & Van Eijk, J. T. M. (1998). Effects of social support and personal coping resources on depressive symptoms: different for various chronic diseases?. *Health Psychology*, *17*(6), 551.
- Penninx, B. W., Milaneschi, Y., Lamers, F., & Vogelzangs, N. (2013). Understanding the somatic consequences of depression: biological mechanisms and the role of depression symptom profile. *BMC medicine*, *11*(1), 1-14.
- Penninx, B. W. J. H. (2017). Depression and cardiovascular disease: Epidemiological evidence on their linking mechanisms. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *74*, 277–286. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.07.003>
- Phillips, A. C. (2011). Blunted cardiovascular reactivity relates to depression, obesity, and self-reported health. *Biological psychology*, *86*(2), 106-113.

- Podrid P J, Fuchs T, Candinas R. (1990). Role of the sympathetic nervous system in the genesis of ventricular arrhythmia. *Circulation*, 82(suppl 1), 103–110.
- Polanka, B. M., Berntson, J., Vraney, E. A., & Stewart, J. C. (2018). Are cardiovascular risk factors stronger predictors of incident cardiovascular disease in US adults with versus without a history of clinical depression?. *Annals of Behavioral Medicine*, 52(12), 1036-1045.
- Porges, S. W. (2007). The polyvagal perspective. *Biological Psychology*, 74(2), 116–143. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2006.06.009>
- Pratt, L. A., & Brody, D. J. (2014). Depression in the US household population, 2009–2012. NCHS data brief, no 172. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics.
- Pruvot, E., Thonet, G., Vesin, J. M., van-Melle, G., Seidl, K., Schmidinger, H., ... & Fromer, M. (2000). Heart rate dynamics at the onset of ventricular tachyarrhythmias as retrieved from implantable cardioverter-defibrillators in patients with coronary artery disease. *Circulation*, 101(20), 2398-2404.
- Raadsheer, F. C., Hoogendijk, W. J., Stam, F. C., Tilders, F. J., & Swaab, D. F. (1994). Increased numbers of corticotropin-releasing hormone expressing neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus of depressed patients. *Neuroendocrinology*, 60(4), 436-444.
- Rottenberg, J., Clift, A., Bolden, S., & Salomon, K. (2007). RSA fluctuation in major depressive disorder. *Psychophysiology*, 44(3), 450–458. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2007.00509.x>
- Rumsfeld, J. S., Jones, P. G., Whooley, M. A., Sullivan, M. D., Pitt, B., Weintraub, W. S., & Spertus, J. A. (2005). Depression predicts mortality and hospitalization in patients with myocardial infarction complicated by heart failure. *American Heart Journal*, 150(5), 961-967.
- Salomon, K., Clift, A., Karlsdóttir, M., & Rottenberg, J. (2009). Major depressive disorder is associated with attenuated cardiovascular reactivity and impaired

- recovery among those free of cardiovascular disease. *Health Psychol.* 28, 157–165.
- Salomon, K., Bylsma, L. M., White, K. E., Panaite, V., & Rottenberg, J. (2013). Is blunted cardiovascular reactivity in depression mood-state dependent? A comparison of major depressive disorder remitted depression and healthy controls. *International journal of psychophysiology*, 90(1), 50-57.
- Sanhueza, C., Ryan, L., & Foxcroft, D. R. (2013). Diet and the risk of unipolar depression in adults: systematic review of cohort studies. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, 26(1), 56-70.
- Schulz, S., Koschke, M., Bär, K.-J., & Voss, A. (2010). The altered complexity of cardiovascular regulation in depressed patients. *Physiol. Meas.* 31, 303–321.
- Schumann, A., Andrack, C., & Bär, K.-J. (2017). Differences of sympathetic and parasympathetic modulation in major depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 79, 324–331.
- Schwartz, P. J., Vanoli, E., Stramba-Badiale, M., De Ferrari, G. M., Billman, G. E., & Foreman, R. D. (1988). Autonomic mechanisms and sudden death. New insights from analysis of baroreceptor reflexes in conscious dogs with and without a myocardial infarction. *Circulation*, 78(4), 969-979.
- Schwerdtfeger, A., & Rosenkaimer, A. K. (2011). Depressive symptoms and attenuated physiological reactivity to laboratory stressors. *Biological Psychology*, 87, 430–438.
- Seldenrijk, A., Vogelzangs, N., Batelaan, N. M., Wieman, I., van Schaik, D. J. F., & Penninx, B. J. W. H. (2015). Depression, anxiety and 6-year risk of cardiovascular disease. *Journal of Psychosomatic Research*, 78(2), 123–129. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2014.10.007>
- Selye, H. (1956). What is stress. *Metabolism*, 5(5), 525-530.

- Severino, P., D'Amato, A., Pucci, M., Infusino, F., Adamo, F., Birtolo, L. I., ... & Fedele, F. (2020). Ischemic heart disease pathophysiology paradigms overview: from plaque activation to microvascular dysfunction. *International Journal of Molecular Sciences*, *21*(21), 8118.
- Silvia, P. J., Nusbaum, E. C., Eddington, K. M., Beaty, R. E., & Kwapil, T. R. (2014). Effort deficits and depression: The influence of anhedonic depressive symptoms on cardiac autonomic activity during a mental challenge. *Motivation and emotion*, *38*(6), 779-789.
- Silvia, P. J., Mironovová, Z., McHone, A. N., Sperry, S. H., Harper, K. L., Kwapil, T. R., & Eddington, K. M. (2016). Do depressive symptoms “blunt” effort? An analysis of cardiac engagement and withdrawal for an increasingly difficult task. *Biological Psychology*, *118*, 52-60.
- Sloan, R. P., Shapiro, P. A., Bagiella, E., Myers, M. M., & Gorman, J. M. (1999). Cardiac autonomic control buffers blood pressure variability responses to challenge: a psychophysiologic model of coronary artery disease. *Psychosomatic Medicine*, *61*(1), 58-68.
- Spriggs, D. R., Sherman, M. L., Michie, H., Arthur, K. A., Imamura, K., Wilmore, D., ... & Kufe, D. W. (1988). Recombinant human tumor necrosis factor administered as a 24-hour intravenous infusion. A phase I and pharmacologic study. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, *80*(13), 1039-1044.
- Stange, J. P., Alloy, L. B., & Fresco, D. M. (2017). Inflexibility as a Vulnerability to Depression: A Systematic Qualitative Review. *Clinical Psychology: Science and Practice*, *24*(3), 245–276. <https://doi.org/10.1111/cpsp.12201>
- Stein, M., Keller, S. E., & Schleifer, S. J. (1985). Stress and immunomodulation: the role of depression and neuroendocrine function. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, *135*(2 Suppl), 827s-833s.

- Stetler, C., & Miller, G. E. (2011). Depression and hypothalamic-pituitary-adrenal activation: a quantitative summary of four decades of research. *Psychosomatic medicine*, 73(2), 114-126.
- Taylor, C. B., Conrad, A., Wilhelm, F. H., Neri, E., DeLorenzo, A., Kramer, M. A., Giese-Davis, J., Roth, W. T., Oka, R., Cooke, J. P., Kraemer, H., & Spiegel, D. (2006). Psychophysiological and Cortisol Responses to Psychological Stress in Depressed and Nondepressed Older Men and Women With Elevated Cardiovascular Disease Risk: *Psychosomatic Medicine*, 68(4), 538–546. <https://doi.org/10.1097/01.psy.0000222372.16274.92>
- Taylor, C. B. (2010). Depression, heart rate related variables and cardiovascular disease. *International Journal of Psychophysiology*, 78(1), 80-88.
- Thayer, J. F., Yamamoto, S. S., & Brosschot, J. F. 2010. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. *International Journal of Cardiology*, 141, 122–131.
- Thombs, B. D., Bass, E. B., Ford, D. E., Stewart, K. J., Tsilidis, K. K., Patel, U., ... & Ziegelstein, R. C. (2006). Prevalence of depression in survivors of acute myocardial infarction. *Journal of general internal medicine*, 21(1), 30-38.
- Thorell, L. H. (2009). Valid electrodermal hyporeactivity for depressive suicidal propensity offers links to cognitive theory. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 119(5), 338-349.
- Tunstall-Pedoe, H., Kuulasmaa, K., Amouyel, P., Arveiler, D., Rajakangas, A. M., & Pajak, A. (1994). Myocardial infarction and coronary deaths in the Organization MONICA Project. Registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation*, 90(1), 583-612.
- Voss, A., Bottger M. K., Schulz, S., Gross, K., Bär, K.J. (2011). Gender-dependent impact of major depression on autonomic cardiovascular modulation. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 35, 1131-1138.

- Watkins, L. L., & Grossman, P. (1999). Association of depressive symptoms with reduced baroreflex cardiac control in coronary artery disease. *American heart journal*, *137*(3), 453-457.
- Wang, Y., Zhao, X., O'Neil, A., Turner, A., Liu, X., & Berk, M. (2013). Altered cardiac autonomic nervous function in depression. *BMC Psychiatry*, *13*(1), 187. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-13-187>
- Wilson, P. W., D'Agostino, R. B., Levy, D., Belanger, A. M., Silbershatz, H., & Kannel, W. B. (1998). Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*, *97*(18), 1837-1847.
- Wright, R. A., Williams, B. J., & Dill, J. C. (1992). Interactive effects of difficulty and instrumentality of avoidant behavior on cardiovascular reactivity. *Psychophysiology*, *29*(6), 677-686.
- Yaroslavsky, I., Bylsma, L. M., Rottenberg, J., & Kovacs, M. (2013). Combinations of resting RSA and RSA reactivity impact maladaptive mood repair and depression symptoms. *Biological Psychology*, *94*(2), 272–281. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2013.06.008>
- York, K. M., Hassan, M., Li, Q., Li, H., Fillingim, R. B., & Sheps, D. S. (2007). Coronary artery disease and depression: patients with more depressive symptoms have lower cardiovascular reactivity during laboratory-induced mental stress. *Psychosomatic medicine*, *69*(6), 521-528.
- Ziegelstein, R. C. (2001). Depression in patients recovering from a myocardial infarction. *JAMA*, *286* (13), 1621-7.

