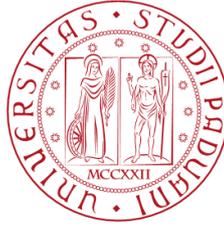


1222·2022  
**800**  
ANNI



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI PADOVA

**Università degli Studi di Padova**

**Dipartimento di Psicologia Generale**

**Corso di Laurea in Scienze Psicologiche Cognitive e Psicobiologiche**

**Elaborato finale**

**Variabilità della frequenza cardiaca e vulnerabilità  
alla depressione**

*Heart rate variability and vulnerability to depression*

**Relatore**

Prof. Simone Messerotti Benvenuti

**Correlatrice**

Dott.ssa Tania Moretta

**Laureando:** Davide Petrone

**Matricola:** 1221182

Anno Accademico 2021/2022



# INDICE

<b>Introduzione.....</b>	<b>3</b>
<b>Capitolo primo: Fattori di rischio per la depressione .....</b>	<b>5</b>
1.1. Caratteristiche cliniche ed eziologia della depressione maggiore.....	5
1.2. Fattori di rischio della depressione.....	10
1.2.1 Definizione e ruolo della familiarità per la depressione .....	12
1.2.2 Definizione e ruolo della sintomatologia sottosoglia nella depressione....	13
<b>Capitolo secondo: La variabilità della frequenza cardiaca.....</b>	<b>14</b>
2.1. La variabilità della frequenza cardiaca: un indice di equilibrio simpato-vagale.....	14
2.2. Basi neurofisiologiche della variabilità della frequenza cardiaca .....	16
2.3. Variabilità della frequenza cardiaca e depressione .....	18
<b>Capitolo terzo: La ricerca .....</b>	<b>20</b>
3.1. Obiettivi e ipotesi sperimentali.....	20
3.2. Metodi .....	21
3.2.1 Partecipanti .....	21
3.2.2 Strumenti psicologici .....	22
3.2.3 Misure psicofisiologiche.....	22
3.2.4 Procedura sperimentale.....	23
3.2.5 Analisi statistica .....	23
3.3. Risultati .....	24
3.3.1 Caratteristiche del campione.....	24
3.3.2 Vulnerabilità alla depressione e HRV .....	25
3.4. Discussione.....	26
3.5. Conclusioni.....	29
<b>Bibliografia.....</b>	<b>30</b>

## Introduzione

I disturbi depressivi rappresentano una delle condizioni psicopatologiche maggiormente invalidanti a livello globale. Essi rappresentano la terza causa di disabilità al mondo e coinvolgono circa 280 milioni di persone (Institute of Health Metrics and Evaluation, 2021). La depressione è una tra le prime cinque malattie a incidere in maniera significativa sull'aspettativa di vita (Murray et al., 2020). Risulta fondamentale lo studio dei disturbi depressivi in quanto presentano un forte legame con eventi cardiovascolari (Shaffer et al., 2012) di natura mortale (Barth et al., 2004; Goldstone & Baillie, 2008; Nicholson et al., 2006) con il diabete (Katon, 2003) e con altri disturbi mentali in età adulta (Wolitzky-Taylor et al., 2014).

Nello specifico la depressione rappresenta un'alterazione del tono dell'umore verso dimensioni di tristezza profonda. In questi termini, la depressione risulta legata ai concetti di ruminazione e di umore. Il primo rappresenta una modalità per rispondere a distress psicologico, caratterizzata da una costante focalizzazione sulle possibili cause e conseguenze della sintomatologia depressiva (Nolen-Hoeksema et al., 2008). Il secondo indica una componente dello stato affettivo di minore intensità ma di maggior durata e pervasività.

Quando parliamo di disturbi depressivi intendiamo una gamma di disturbi riconducibile alla categoria dei disturbi dell'umore unipolari, ossia il disturbo depressivo maggiore (DDM) caratterizzato da episodi depressivi maggiori, il disturbo depressivo persistente definito come distimia, il disturbo da disregolazione dell'umore dirompente, il disturbo disforico premenstruale, alcune tipologie di disturbi depressivi indotte da sostanze o da altre patologie e infine i disturbi depressivi aspecifici (American Psychiatric Association, 2013). Tali disturbi hanno caratteristiche cliniche comuni, quali: ruminazione negativa sul sé e su eventi passati, anedonia, umore deflesso, perdita d'iniziativa, ritiro sociale, mancanza di energia, difficoltà ad addormentarsi, diminuito interesse sessuale, sensazione di vuoto e umore irritabile.

I disturbi depressivi hanno sempre destato grande interesse e per questo sono stati indagati in relazione ad aspetti emotivo-relazionali, cognitivi e psicofisiologici. Infatti, rispetto alla relazione tra disturbi depressivi e substrati psicofisiologici la variabilità della frequenza cardiaca (*Heart Rate Variability* – HRV) è stata considerata come un indice fisiologico legato al funzionamento dei meccanismi neuroregolatori. Attraverso il modello d'integrazione neuroviscerale (*Neurovisceral Integration Model*), è risultato chiaro che la HRV è connessa con alcune strutture cerebrali del sistema nervoso centrale

(SNC) incluse nel Network Autonomo Centrale (*Central Autonomic Network – CAN*). Nello specifico, il CAN regola sia le variazioni dei livelli della HRV sia l'elaborazione e la regolazione delle emozioni. Proprio questo duplice ruolo del CAN sottolinea il legame tra HRV e depressione, in quanto la regolazione emozionale è un fattore cardine all'interno della depressione stessa (Mezulis et al., 2015). In questo senso l'alterazione di alcune strutture cerebrali incluse nel CAN risulterebbe correlata con la disregolazione emozionale e con la riduzione dei parametri HRV. Inoltre, alcuni studi hanno riscontrato che una popolazione a rischio di sviluppare depressione e una popolazione con completa remissione dei sintomi del DDM manifestino livelli di HRV comparabili fra loro. In questi termini la HRV potrebbe essere considerata un fattore di rischio associato alla vulnerabilità per la depressione (Chang et al., 2013; Dell'Acqua et al., 2020a; McEwen, 2003).

L'obiettivo dello studio è proprio comprendere se la HRV possa essere considerata un fattore di rischio per la depressione. A tale scopo si è ipotizzato che partecipanti con sintomatologia depressiva e con familiarità per la depressione presentino una ridotta HRV a riposo rispetto ai partecipanti del gruppo di controllo. Nel presente elaborato al fine di comprendere questo legame si andrà ad analizzare nel primo capitolo l'eziologia del DDM andando a delineare in maniera precisa l'influenza dei fattori di rischio nello sviluppo del disturbo stesso. Successivamente nel secondo capitolo verrà descritta nel dettaglio la HRV in relazione con il DDM e con la sintomatologia depressiva. In conclusione, il terzo capitolo descriverà lo studio sulla relazione tra HRV, sintomatologia depressiva e familiarità per la depressione.

## Capitolo primo: Fattori di rischio per la depressione

### 1.1 Caratteristiche cliniche ed eziologia della depressione maggiore

Il DDM è un disturbo depressivo episodico che presenta una prevalenza molto alta nella popolazione, secondo alcune stime dell'*Organizzazione Mondiale della Sanità* circa il 4,4 % della popolazione mondiale è affetto da DDM (Organizzazione Mondiale della Sanità, 2017). Ad oggi lo strumento di valutazione diagnostica maggiormente utilizzato è il "Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali" (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - DSM*) 5 (American Psychiatric Association, 2013). Secondo il manuale, il DDM viene diagnosticato se risultano presenti cinque o più dei seguenti sintomi durante un periodo di due settimane. Obbligatoriamente almeno uno dei sintomi presenti deve essere l'umore depresso e/o la perdita d'interesse e piacere nello svolgere le attività quotidiane. I criteri diagnostici della sezione A sono:

- Umore depresso per la maggior parte del giorno quasi tutti i giorni;
- Marcata perdita d'interesse o di piacere per tutte o per la maggior parte delle attività durante tutto il giorno quasi tutti i giorni (anedonia);
- Significativa perdita di peso e di appetito contestato indipendente (perdita maggiore al 5% del peso corporeo in un mese);
- Insonnia o ipersonnia quasi tutti i giorni;
- Agitazione o rallentamento psicomotorio;
- Fatica e perdita di energia quasi tutti i giorni;
- Autosvalutazione ed eccessivo senso di colpa;
- Difficoltà a concentrarsi o a prendere decisioni;
- Ricorrenti pensieri di morte e di ideazione suicidaria con presenza di premeditazione.

Nella fattispecie in Italia circa il 10% della popolazione ha sperimentato un episodio depressivo maggiore nel corso della propria vita (Battaglia et al., 2004). In questo senso la sintomatologia depressiva risulta relata ad alcuni fattori individuali quali il grado d'istruzione, la situazione lavorativa, lo stato civile, il sesso (Rai et al., 2013) lo stato socio-economico (Lund et al., 2010) e l'età (Lyons et al., 1998).

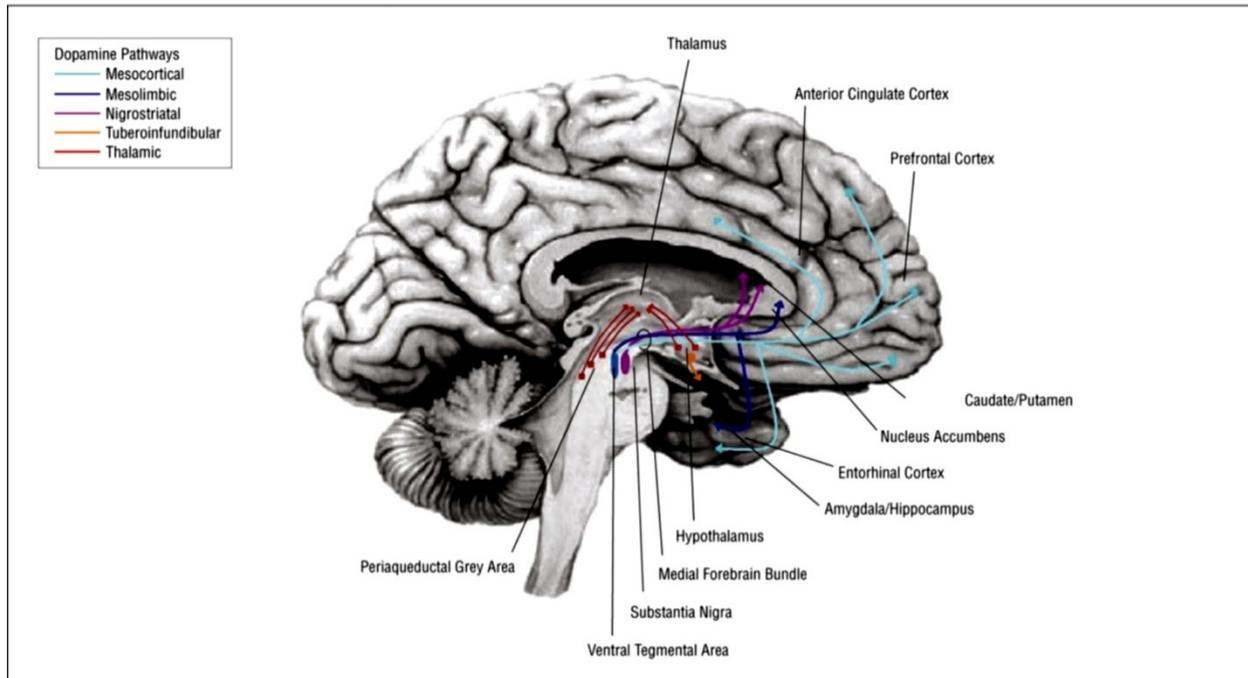
I disturbi depressivi causano disagio e risultano invalidanti in quanto influenzano l'ambito relazionale, lavorativo e la cura personale. Infatti, il DSM riporta come conseguenze comuni l'incapacità di prendersi cura di sé, stati di mutismo, catatonìa, presenza di dolore fisico e diminuzione del funzionamento sociale. Risulta quindi fondamentale lo studio e la comprensione dei meccanismi che hanno un ruolo all'interno

della patologia in quanto questa è associata a comportamenti suicidari, soprattutto durante gli episodi depressivi maggiori.

La prognosi dei disturbi depressivi risulta complessa, in quanto molteplici variabili incorrono nel decorso della psicopatologia. Infatti, come emerge dalla rassegna di Steinert et al. (2014), il 35-65% dei pazienti con diagnosi di disturbo depressivo presenta completa remissione dei sintomi, il 70-85% manifesta episodi depressivi maggiori ricorrenti e il 10-17% incorre in un decorso cronico esente da periodi di recupero.

Per quanto concerne i fattori eziologici, un primo modello riguarda le **variabili neurochimiche**. Questa prende in considerazione l'influenza della famiglia delle monoammine, nella fattispecie, noradrenalina, serotonina e dopamina. Qui il ruolo della noradrenalina viene confermato in studi su modelli animali, questi mostrano come una disfunzione del sistema noradrenergico risulti associata sia alla manifestazione sintomatologica depressiva (Leonard, 1997) sia all'energia e alla motivazione che gli individui hanno nelle interazioni sociali (Brunello, 2002). Similmente il ruolo della serotonina nella sintomatologia depressiva è stato confermato su modelli animali mostrando come soggetti vulnerabili con ridotti livelli di serotonina, se esposti a eventi stressanti nelle prime fasi di vita, fossero maggiormente a rischio di manifestare sintomatologia depressiva (Saveanu & Nemeroff, 2012; Żmudzka et al., 2018). La dopamina, e più in generale il circuito dopaminergico della ricompensa, (**Figura 1**) risultano legati allo sviluppo della sintomatologia depressiva comportamentale

caratterizzata da anedonia, apatia, inerzia comportamentale (Dunlop & Nemeroff, 2007; Nestler & Carlezon, 2006).



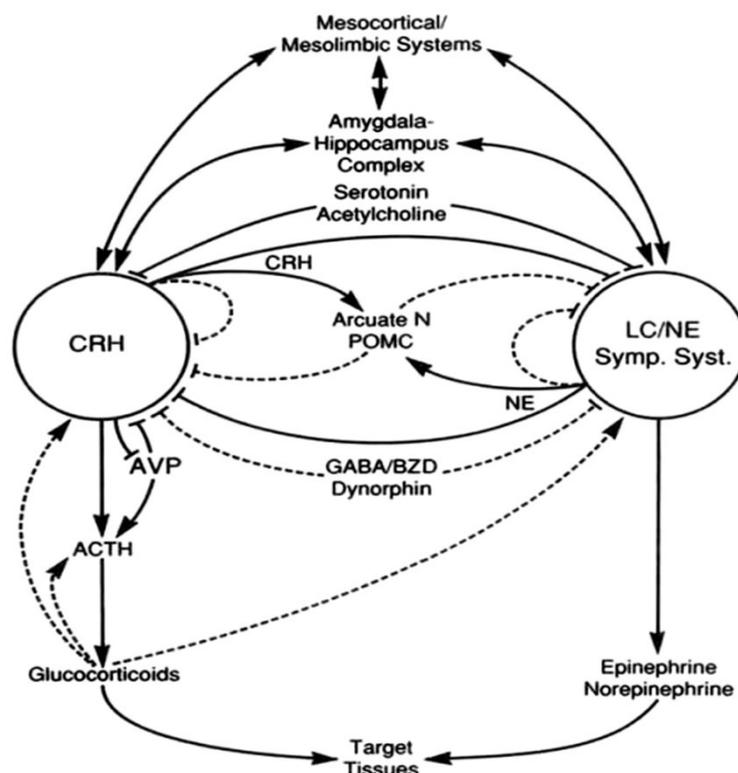
**Figura 1.** Illustrazione del network dopaminergico. Tratto da: Dunlop, B. W., & Nemeroff, C. B. (2007). *The Role of Dopamine in the Pathophysiology of Depression*. Archives of General Psychiatry, 64(3), 327.

Sono state prese in esame anche le **variabili neuroanatomiche**. Qui il focus è posto sullo studio delle differenze morfologiche e funzionali di aree anatomiche cerebrali in relazione allo sviluppo della sintomatologia depressiva. In questi termini le aree cerebrali che presentano un legame con la sintomatologia depressiva sono:

- *Amigdala*, un complesso nucleare deputato all'integrazione e regolazione emozionale e alla detezione di stimoli salienti. Individui che hanno subito maltrattamenti durante l'infanzia manifestano un'iperattivazione dell'amigdala (van Harmelen et al., 2013). Inoltre, individui con storia di depressione una maggiore attività dell'amigdala sembra associata ad un maggior ricordo d'informazioni negative (Ramel et al., 2007) e alla ruminazione (Gerritsen et al., 2012).
- *Ippocampo*, una formazione telencefalica simmetrica. L'ippocampo sembra avere un ruolo centrale nel DDM in quanto presenta delle alterazioni strutturali in pazienti con depressione. Infatti, l'ippocampo presenta un volume ridotto in individui con depressione (Campbell & Macqueen, 2004; Gerritsen et al., 2011; Sheline, 2011), riduzione variabile dal 8-19% (Bremner et al., 2000; Sheline et al., 1999). Inoltre, l'atrofia ippocampale sembra associata a severi e ricorrenti episodi depressivi

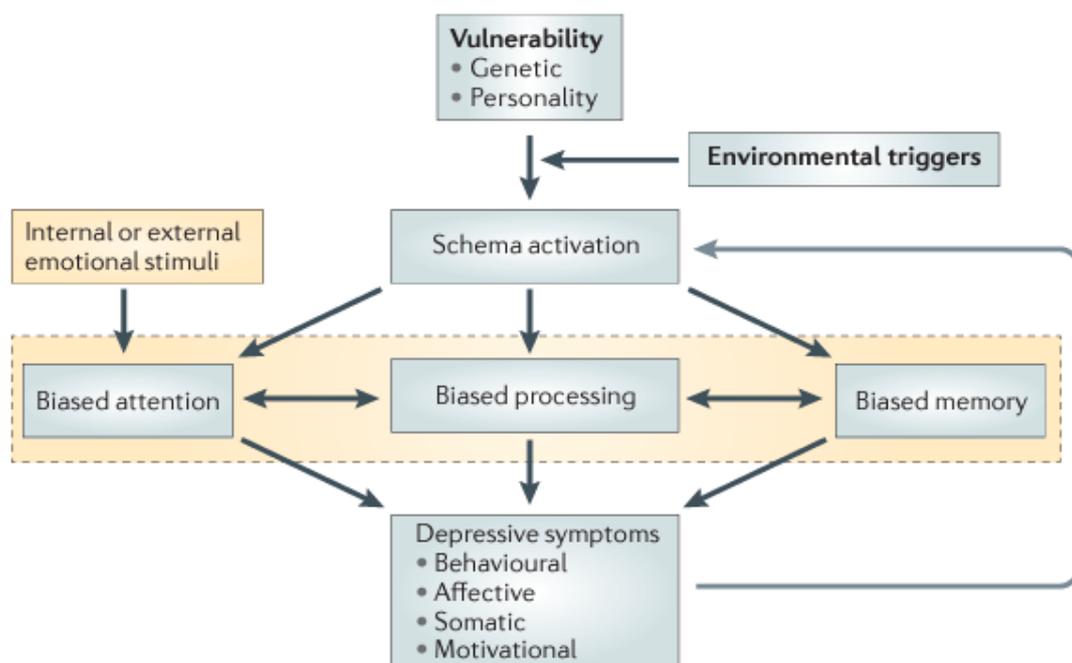
(Konarski et al., 2008; MacQueen & Frodl, 2011) e a una più complicata remissione della sintomatologia depressiva (Frodl et al., 2008; Kronmüller et al., 2008).

- *Corteccia prefrontale dorsolaterale*, una porzione specifica della corteccia prefrontale implicata nella regolazione emozionale. Un'alterazione della corteccia prefrontale dorsolaterale tenderebbe a determinare una maggiore severità della sintomatologia stessa (Koenigs & Grafman., 2009).
- *Asse ipotalamo-ipofisi-surrene*, circuito centrale dei sistemi di risposta neuroendocrina di stress. Il funzionamento dell'asse è influenzato dall'amigdala, dall'ippocampo e dalla corteccia prefrontale dorsolaterale. Qui l'iperattivazione dell'asse risulta associata a un elevato rilascio di cortisolo in risposta a eventi stressanti (Burke et al., 2005; Stetler & Miller, 2011). Elevati livelli di cortisolo determinerebbero una riduzione cronica del tessuto ippocampale cerebrale (atrofia cerebrale) (Sapolsky, 2000). L'atrofia, a sua volta, ha come conseguenza la mancata inibizione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, che determina un innalzamento dei livelli di cortisolo nell'organismo. Questo processo non presenta meccanismi di *feedback* negativo, da cui consegue una risposta psicobiologica prolungata a eventi di natura stressante (**Figura 2**).



**Figura 2.** Illustrazione del funzionamento dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene. Tratto da: Chrousos, G. P. (1992). Regulation and Dysregulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 21(4), 833–858.

È stato poi proposto un modello eziologico quale prende in considerazione le **variabili psicologiche**. Ad oggi in quest'area d'indagine il modello con più ampio supporto empirico è il modello cognitivo della depressione di Beck. Nel modello gli schemi negativi precedono la comparsa della sintomatologia depressiva. Dunque, gli schemi cognitivi influiscono sull'interpretazione delle esperienze dell'individuo. Una volta attivati gli schemi depressivi l'individuo percepisce la realtà in maniera negativa. Secondo il modello, la percezione della realtà con connotazione negativa è veicolata dalle distorsioni cognitive delle quali fanno parte i bias attentivi, mnestici e interpretativi (Beck & Bredemeier, 2016). Come conseguenza, la realtà interpretata in maniera negativa favorisce la creazione di credenze e opinioni negative sul sé, sul mondo e sul futuro. In questi termini le variabili psicologiche prese in considerazione sottendono ad un processo che ha come effetto la manifestazione della sintomatologia depressiva (**Figura 3**), nonché l'aumento della salienza e dell'accessibilità di stimoli ed informazioni congruenti con l'umore negativo. Infatti, è stato ampiamente dimostrato come fattori psicologici influiscano sulla manifestazione e sulla severità della depressione stessa (Burcusa & Iacono, 2007; ten Doesschate et al., 2010).



**Figura 3.** Illustrazione del processamento delle informazioni nel modello cognitivo per la depressione. Tratto da: Disner, S. G., Beevers, C. G., Haigh, E. A. P., & Beck, A. T. (2011). Neural mechanisms of the cognitive model of depression. *Nature Reviews Neuroscience*, 12(8), 467–477.

## 1.2 Fattori di rischio della depressione

I fattori di rischio che si considereranno sono molteplici in quanto numerosi variabili incorrono allo sviluppo della depressione. I primi sono i **fattori ambientali**, lo studio di Schwartz et al. (2012, 2014) ha mostrato quanto interazioni e relazioni negative con i genitori durante l'infanzia porterebbero in adolescenza a una maggiore vulnerabilità per la depressione. È stato inoltre, evidenziato come eventi avversi in infanzia (perdita di un genitore, abusi fisici, emotivi o sessuali, etc.) aumentino significativamente la probabilità di sviluppare successivamente sia episodi depressivi (Klein et al., 2009) sia il DDM in età adulta (Mandelli et al., 2015). Un ulteriore fattore da tenere in considerazione è lo status socioeconomico. Nella metanalisi di Lund et al. (2010) emerge una correlazione consistente tra disturbi mentali comuni e situazioni di povertà in paesi a basso-medio reddito. Nella stessa direzione si è andati a sottolineare il ruolo del sesso, dove questo va ad essere considerato come fattore di rischio (Kessler et al., 2007). Nella fattispecie, le donne presentano maggiore probabilità di andare incontro alla manifestazione di sintomatologia depressiva con una proporzione 2:1 rispetto agli uomini (Weissman, 1977).

In questi termini si considera anche la **diatesi genetica**. Qui studi sull'ereditabilità della depressione hanno riportato come l'ereditabilità possa variare in base ad alcuni fattori. Nella fattispecie, in alcuni studi è stato osservato che la stima di ereditabilità della depressione è circa il 37% (Sullivan et al., 2000), ma un recente studio su gemelli danesi ha stimato come l'impatto genetico rispetto alla depressione possa variare dal 15 al 34% (Wium-Andersen et al., 2020). I risultati del precedente studio non hanno evidenziato differenti percentuali di ereditabilità in base al sesso. Risultato discordante dalle evidenze mostrate in altri studi dove gemelli svedesi di sesso femminile presentavano una maggiore percentuale di ereditabilità rispetto ai gemelli di sesso maschile (Kendler et al., 2018; Kendler & Prescott, 1999). Nonostante la differenza legate al sesso avere un parente di primo grado con storia depressiva incide sullo sviluppo di depressione (Gotlib et al., 2014). Infatti, bambini con genitori che manifestano sintomi del DDM presentano un maggiore rischio di sviluppare sintomatologia depressiva.

I fattori genetici e ambientali sono presi in esame anche rispetto alla loro interazione. Questo legame risulta un potenziale fattore di rischio per lo sviluppo della sintomatologia depressiva. Infatti, il legame fra ambiente e geni è stato ampiamente descritto attraverso **studi epigenetici**. Uno degli studi classici in questo ambito è lo studio epigenetico di Caspi et al. (2003) nel quale si è indagato il legame tra polimorfismi allelici

dei geni trasportatori della serotonina ed eventi stressanti o traumatici, in questo caso maltrattamenti in infanzia. I risultati dello studio hanno mostrato che partecipanti che presentavano uno o due alleli corti rispetto al trasportatore della serotonina mostravano una maggiore sintomatologia depressiva e maggiore incidenza suicidaria a parità di eventi stressanti rispetto alle persone che presentavano alleli lunghi per lo stesso polimorfismo.

Avendo qui considerato i fattori che risultano essere centrali, si vede necessario considerare i **fattori psicologici** maggiormente rilevanti rispetto allo sviluppo della sintomatologia depressiva: il nevroticismo (Takahashi et al., 2021), gli schemi cognitivi disfunzionali (Keller et al., 2019; Nieto et al., 2020), le strategie di regolazione emozionale (LeMoult & Gotlib, 2019) e la ruminazione (Eszlari et al., 2016; LeMoult & Joormann, 2014). Il *nevroticismo* risulta essere un fattore di rischio per lo sviluppo di sintomatologia depressiva (Kendler & Myers, 2010) in quanto rappresenta un tratto di personalità per cui vi è una tendenza ad esperire frequenti ed intense emozioni negative. Infatti, il nevroticismo è stato associato anche alla disforia (Roberts et al., 1998). Come citato, gli *schemi cognitivi* orientano le risorse attentive e mnestiche su stimoli congruenti con l'umore. In questo senso l'interpretazione negativa è veicolata dalle *distorsioni cognitive* (esagerazione/minimizzazione, ragionamento dicotomico, interferenza arbitraria, etc.) (Beck & Bredemeier, 2016). Dunque gli schemi e le distorsioni cognitive sono considerate predittori della manifestazione sintomatologica in quanto si stima siano presenti prima della manifestazione stessa (Burcusa & Iacono, 2007; ten Doesschate et al., 2010). Le *strategie di regolazione emozionale*, invece, sono acquisite in età precoce, e sembrano correlate a quelle dei genitori. Infatti, è stato mostrato come le figlie di madri con depressione mettano in atto con più frequenza strategie di regolazione emozionale maladattive. Le strategie maladattive risultano associate alla sintomatologia depressiva durante l'adolescenza (Silk et al., 2006). Inoltre, gli schemi cognitivi e le strategie di regolazione emozionale risultano fortemente influenzate dalla familiarità (Schäfer et al., 2017). L'ultimo fattore preso in esame è la ruminazione che risulta essere associata alla disforia e alla depressione sottosoglia. Secondo i risultati di Roberts et al. (1998), la ruminazione aumenta la gravità e la persistenza degli stati emotivi indotti dalla disforia. Inoltre, secondo l'autore la ruminazione rappresenta la manifestazione cognitiva del nevroticismo e rifletterebbe una incapacità di regolare le proprie emozioni. L'incapacità di regolazione andrebbe a predire la durata e la gravità della sintomatologia depressiva (Eszlari et al., 2016; LeMoult & Joormann, 2014) e la comparsa di episodi depressivi in giovani adulti (Gibb et al., 2012; Woody et al., 2016). In questi termini la ruminazione

risulta essere un fattore di vulnerabilità importante nello sviluppo di sintomatologia depressiva (Moretta & Messerotti Benvenuti, 2022).

### **1.2.1. Definizione e ruolo della familiarità per la depressione**

La familiarità come fattore di rischio per la depressione può condizionare una propensione allo sviluppo di malattie oppure veicolare la trasmissione di alterazione per alcuni geni. Studi classici hanno evidenziato che all'aumentare dell'età l'influenza della familiarità tende a diminuire (Li et al., 2009; Lyons et al., 1998). Questa tendenza sembra essere la conseguenza dell'aumento della variazione del contesto ambientale (Wium-Andersen et al., 2020). Inoltre, individui con familiarità per la depressione presentano una riduzione dell'elaborazione delle emozioni (Watters et al., 2018), difficoltà ad inibire stimoli emozionali negativi (Lisiecka et al., 2012) e presenza di bias attentivi (Gotlib et al., 2014). Quindi questo suggerisce che la riduzione dell'elaborazione emozionale risulta essere veicolata dalla familiarità (Loechner et al., 2020). Dunque, genitori che riportano difficoltà nel regolare le proprie emozioni influenzano l'espressione emozionale dei propri figli (Buckholdt et al., 2014). Qui, un deficit nell'espressione emozionale è stato correlato nello studio di Mezulis et al. (2015) ad alti livelli di sintomatologia depressiva durante l'adolescenza. In aggiunta, lo studio di Du rocher schudlich & Cummings (2003) ha evidenziato una correlazione positiva fra genitori con disforia e internalizzazione dei problemi da parte dei figli. La prole di genitori con disforia andava a determinare con minor frequenza comportamenti sociali efficaci per gestire e risolvere i conflitti. Inoltre, un'interazione avversa fra genitori e figli risulta associata con comportamenti emotivi negativi e disforici (Sheeber et al., 2012). Anche lo studio longitudinale di Yan et al. (2021) ha confermato la correlazione tra sintomi depressivi materni e la regolazione di tristezza e rabbia in bambine e bambini in età prescolare. Infatti, i risultati hanno evidenziato come le bambine con madri che presentavano alti livelli di sintomatologia depressiva trasformavano la frustrazione in tristezza più velocemente rispetto alle bambine con madri con bassi livelli di sintomatologia depressiva. Inoltre, bambini e adolescenti con depressione o con familiarità per la depressione risultavano avere pattern d'attivazione cerebrale differenti rilevati dalla risonanza magnetica funzionale (*Functional Magnetic Resonance Imaging*) (Kovacs & Yaroslavsky, 2014).

### **1.2.2. Definizione e ruolo della sintomatologia sottosoglia nella depressione**

La sintomatologia depressiva viene considerata su un continuum di gravità variabile. La gravità passa da sintomatologia assente, sintomatologia sottosoglia o subclinica a sintomatologia clinica. La gravità della sintomatologia è modulata dalla presenza o dall'assenza di specifici sintomi riconducibili alle patologie depressive descritte nel DSM. In questi termini, la sintomatologia depressiva subclinica è una forma depressiva per cui i sintomi non sono sufficienti a soddisfare i criteri di una diagnosi di DDM o distimia (Frewen & Dozois, 2005; Haaga & Solomon, 1993). Individui con sintomatologia depressiva sottosoglia (o disforia) presentano un elevato rischio di sviluppare depressione e DDM (Horwath., 1992).

La depressione sottosoglia risulta un fattore di rischio per lo sviluppo della sintomatologia depressiva in quanto individui con depressione sottosoglia presentano alterazioni nelle capacità di regolazione emozionale. L'alterazione è riconducibile a una ridotta attivazione del sistema appetitivo motivazionale. Infatti, partecipanti con depressione sottosoglia risultano meno sensibili a stimoli ed eventi positivi (Messerotti Benvenuti, Mennella, et al., 2015) e dunque mostrano una ridotta attivazione per stimoli piacevoli (Bylsma et al., 2008). Entrambi questi fattori concorrono nella manifestazione della sintomatologia depressiva comportamentale (Messerotti Benvenuti, Mennella, et al., 2015).

Oltre alle variabili emozionali la disforia risulta essere un fattore determinante per la comprensione di alcune modalità di pensiero tipiche degli stati depressivi. Qui la disforia risulta associata a pensieri automatici negativi e a un maggiore uso di contenuti negativi riferiti al sé. È risultato infatti, che elevati livelli di disforia siano associati ad una minore organizzazione del sé (Dozois, 2002). Inoltre, rispetto al ricordo d'informazioni, Gilboa & Gotlib (1997) hanno evidenziato una differenza significativa nel ricordo di informazioni negative da parte di individui con disforia.

Un ulteriore elemento studiato in relazione alla disforia è la ruminazione, che rappresenta una caratteristica individuale che tenderebbe ad incrementare la vulnerabilità ad esperire episodi di disforia protratti nel tempo (Roberts et al., 1998).

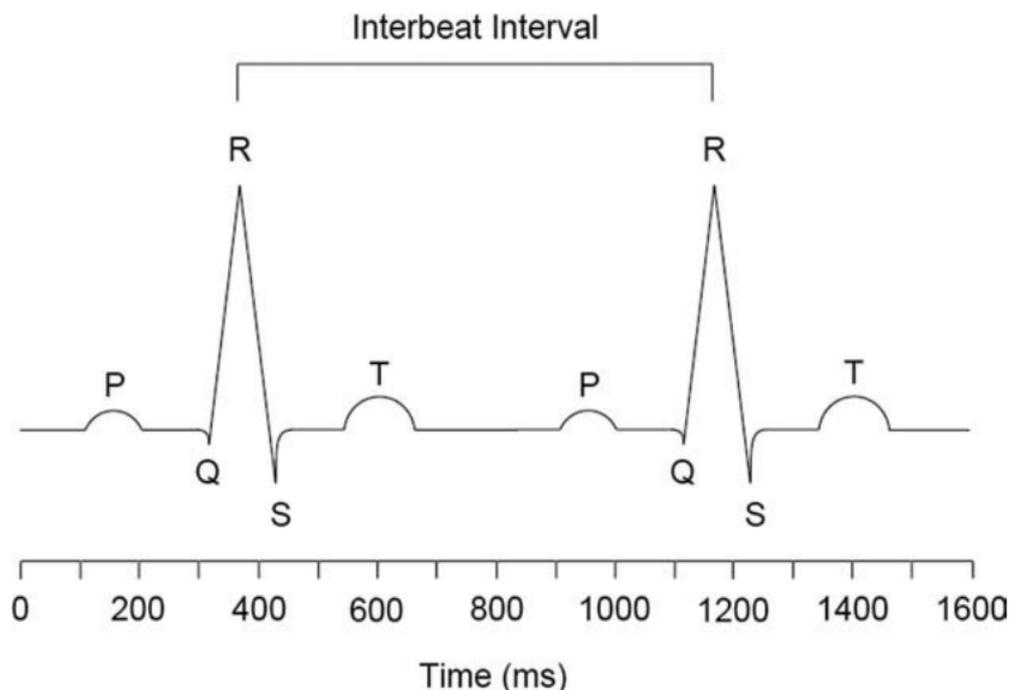
Anche a livello biologico la disforia ha una funzione determinante nella depressione. Infatti, è risultato che la disforia possa essere associata ad una riduzione della connettività fra strutture fronto-limbiche, ad una riduzione della regolazione determinata dalla corteccia frontale su aree cerebrali ventrali e ad un funzionamento atipico delle aree e dei circuiti implicati nell'esperienze edoniche (Kovacs & Yaroslavsky, 2014).

## Capitolo secondo: La variabilità della frequenza cardiaca

### 2.1 La variabilità della frequenza cardiaca: un indice di equilibrio simpato-vagale

La variabilità della frequenza cardiaca (HRV) rappresenta la variazione degli intervalli interbattito (IIB) in un determinato periodo temporale. Gli IIB coincidono con la distanza tra picchi R-R, che in media è di ottocento millisecondi (Shaffer et al., 2014). L'attività del cuore provoca un segnale bioelettrico analizzabile attraverso l'elettrocardiogramma (ECG). Questo determina un tracciato con morfologia costante suddiviso in eventi elettrici specifici (**Figura 4**):

- Onda P, che corrisponde alla depolarizzazione atriale;
- Complesso Q-R-S, che coincide alla depolarizzazione ventricolare e alla ripolarizzazione atriale;
- Onda T, che corrisponde con la ripolarizzazione ventricolare.



**Figura 4.** Schema di un elettrocardiogramma: onda P, complesso QRS, onda T.

Tratto da: Appelhans, B. M., & Luecken, L. J. (2006). *Heart rate variability as an index of regulated emotional responding. Review of General Psychology*, 10(3), 229–240

È fondamentale considerare che il cuore risulta innervato sia dal SNA simpatico sia dal SNA parasimpatico, anche detto vagale. Inoltre, risulta innervato anche da fibre muscolari specifiche e da tessuto connettivo (nodo del seno atriale, etc.). In questo senso la HRV rappresenta l'attività vagale efferente sul cuore (Shaffer et al., 2014), dove maggiore è la variabilità della frequenza cardiaca maggiore è l'influenza vagale sul cuore (McCraty & Shaffer, 2015). In questi termini possiamo concludere che le variazioni degli

IIB possono essere associate all'attività del SNA vagale (Laborde et al., 2017; Task Force, 1996).

La cospicua mole di ricerche rispetto alla HRV ha confermato quanto questa risulti essere un indicatore della flessibilità comportamentale e psicologica. Infatti, la HRV rifletterebbe la capacità di adattamento ai cambiamenti ambientali (Berntson et al., 2008). Inoltre, la HRV è associata ai processi omeostatici (Billman, 2020), alle prestazioni cognitive (Thayer et al., 2009), ai processi gastrointestinali (Gevirtz, 2013), ai cambiamenti della pressione arteriosa e del tono vascolare (Shaffer & Ginsberg, 2017). La HRV in psicofisiologia viene studiata mediante due domini: 1) dominio del tempo; 2) dominio della frequenza. Il dominio del tempo quantifica il numero di picchi NN (R-R) durante un lasso di tempo che va da meno di un minuto a più di ventiquattro ore. I principali parametri che verranno presi in esame sono:

- *rMSSD*, ovvero il valore quadratico medio delle differenze successive dei battiti cardiaci. Questo quantifica le variazioni cardiache a breve termine e rappresenta una stima dell'attività vagale (Messerotti Benvenuti, Buodo, et al., 2015; Shaffer et al., 2014). Presenta inoltre una forte correlazione con le HF (Bigger et al., 1989; Kleiger et al., 2005).
- *SDNN*, ovvero la deviazione standard degli intervalli R-R che riflettono l'attività sia del sistema nervoso simpatico che vagale. Infatti, questo parametro è fortemente correlato con le LF (Umetani et al., 1998).

Diversamente, il tracciato ECG analizzato attraverso il dominio delle frequenze viene scomposto mediante lo spettro di densità di potenza (Task Force, 1996). La scomposizione del tracciato ECG ha come risultato la suddivisione del tracciato in diverse tipologie d'onda (ULF, VLF, LF, HF). Nel presente elaborato prenderemo in esame:

- *High Frequency* (HF) che rappresentano l'influenza dell'attività vagale e sono associate al ciclo respiratorio e per questo sono denominate aritmia sinusale.
- *Low Frequency* (LF) che riflettono principalmente l'attività barocettoriale a riposo. In questi termini risulta importante l'indagine rispetto questa tipologia d'onda in quanto i barocettori rappresentano la via maggiormente implicata nel sistema a feedback tra cuore e cervello (de Lartigue, 2014).

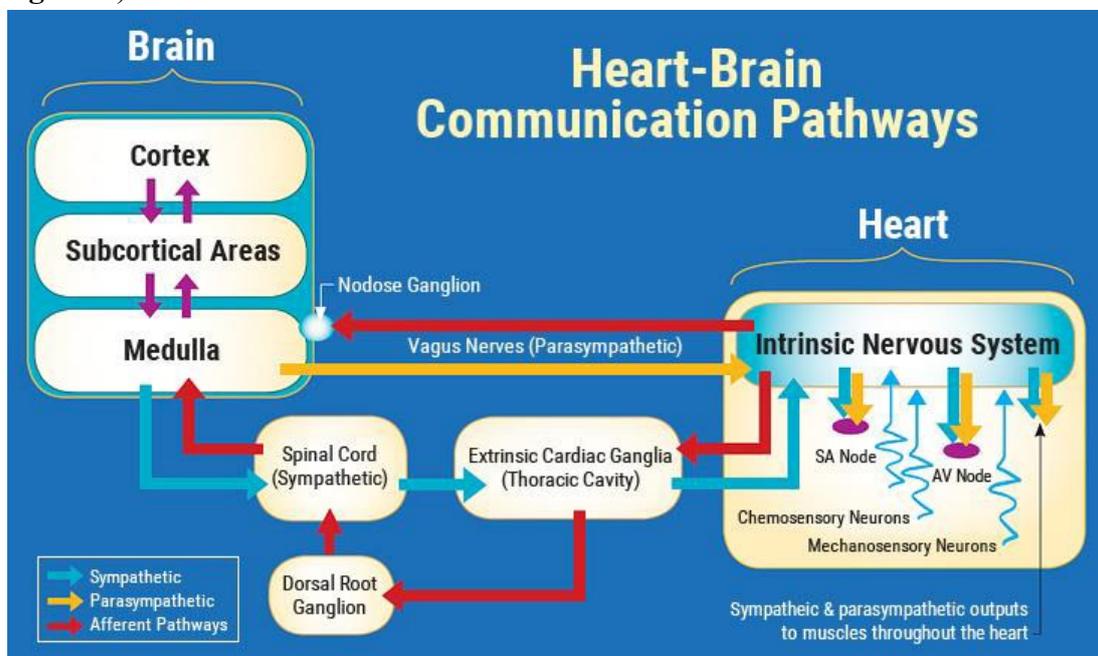
Dei parametri sopra citati lo studio si focalizzerà su *rMSSD* e HF. Questi parametri stimano in maniera diretta l'attività vagale sul cuore (Task Force, 1996). Inoltre, la registrazione della HRV vede necessaria la stima della HF (Shaffer & Ginsberg, 2017) e della *rMSSD* (Berntson et al., 1997) in quanto rappresentano i parametri maggiormente

utilizzanti per quantificare le variazioni cardiache a breve termine (Shaffer et al., 2014; Task Force, 1996).

In generale il cuore risulta influenzato maggiormente dal sistema vagale e una bassa HRV riflette una riduzione del controllo di quest'ultimo (Thayer & Lane, 2000). La riduzione del controllo vagale è stata associata ad un decremento della flessibilità mentale (Carnevali et al., 2018) e ad un minor controllo emotivo (Koch et al., 2019; Messerotti Benvenuti, Mennella, et al., 2015; Thayer & Lane, 2000, 2009).

## 2.2 Basi neurofisiologiche della variabilità della frequenza cardiaca

Il legame tra cuore e SNC viene espresso attraverso la modulazione dei livelli HRV. In questi termini le oscillazioni della HRV sono determinate dagli input barocettoriali che influenzano il SNA simpatico e parasimpatico e dai segnali efferenti al livello del SNC (Riganello et al., 2018). A loro volta i barocettori sono influenzati dall'attività del nervo vago e del nervo glossofaringeo. Il legame bidirezionale fra cuore e cervello è modulato da un complesso meccanismo comunicativo. Qui una delle discipline scientifiche che studia questo legame è la neurocardiologia, la quale ha come oggetto d'indagine lo studio dell'anatomia e delle funzioni della relazione cuore-cervello (Figura 5).

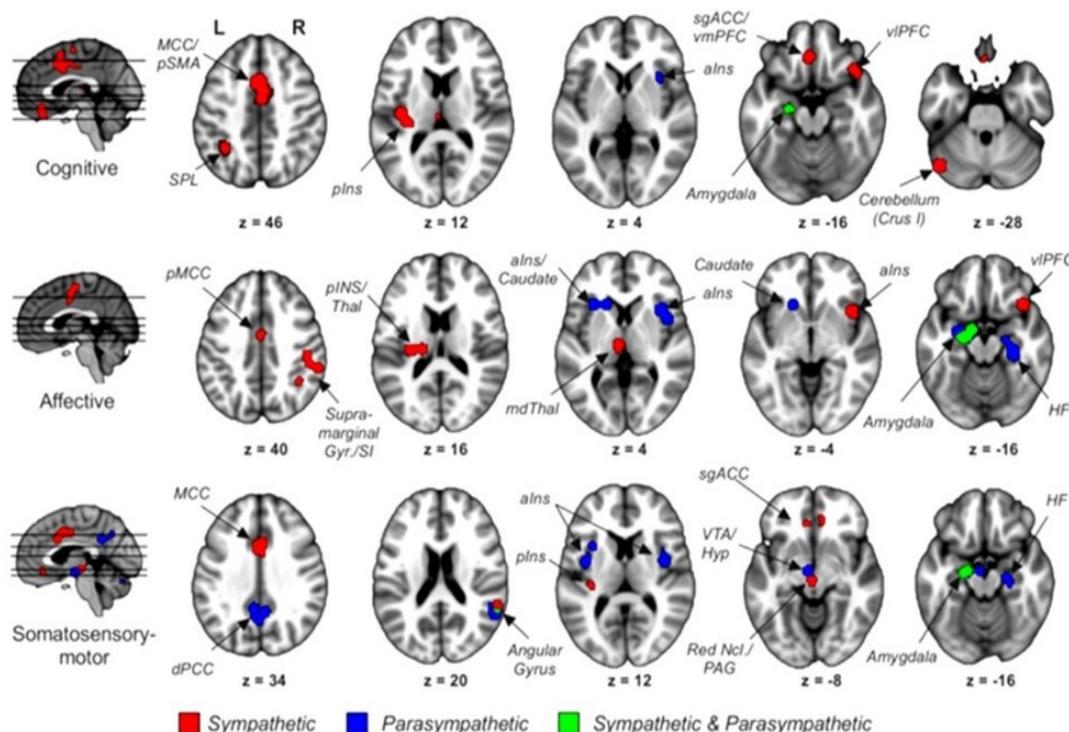


**Figura 5.** Le vie di comunicazione neurale responsabili della modulazione della HRV. Tratto da: McCraty, R., & Shaffer, F. (2015). *Heart rate variability: new perspectives on physiological mechanisms, assessment of self-regulatory capacity, and health risk.* Global Advances In Health and Medicine, 4(1), 46–61.

Ricerche in questo ambito hanno mostrato come neuroni afferenti meccano-sensoriali e meccano-chimici determinino e influenzino l'attività cardiaca intrinseca (Shaffer et al., 2014). Quest'attività è integrata sia con gli output provenienti dai muscoli sia con gli input provenienti dal SNC. Come sopra citato, i barocettori modulano l'attività della pressione arteriosa, nella fattispecie fanno capo ad un meccanismo di regolazione a breve termine verso il cervello. Questo meccanismo di regolazione collega i neuroni intracardiaci afferenti a porzioni del tronco encefalico, dell'ipotalamo, del talamo, dell'amigdala e della corteccia cerebrale (Kukanova & Mravec, 2006; McCraty et al., 2009). Più in generale possiamo affermare che l'attività del sistema vascolare in questo senso viene modulata attraverso una catena di nuclei midollari. In questi termini lo studio dei meccanismi di comunicazione tra cuore e SNC risulta fondamentale in quanto influisce sull'attività della corteccia frontale (McCraty et al., 2004), sull'attività della corteccia motoria (Svensson & Thorén, 1979) e su fattori cognitivi come attenzione, motivazione, percezione ed elaborazione emozionale (Montoya et al., 1993; Schandry & Montoya, 1996; Zhang et al., 1986).

Una prima ipotesi sui meccanismi di comunicazione tra cuore e SNC viene elaborata attraverso gli studi di Thayer e Lane (2000) i quali hanno proposto il modello d'integrazione neuroviscerale (*Neurovisceral Integration Model*). Attraverso il modello, i ricercatori hanno cercato di comprendere come strutture neurali implicate nella cognizione, nell'elaborazione emozionale e nella regolazione neurovegetativa possano essere associate alla HRV e alle prestazioni cognitive. Il gruppo di ricerca ha individuato una rete neurale, il CAN, che andrebbe a regolare l'attività del SNA. Il CAN include la corteccia cingolata anteriore, la corteccia insulare, corteccia prefrontale e ventro-mediale,

i nuclei centrali amigdalici, i nuclei paraventricolari ipotalamici, i nuclei del tratto solitario, alcuni tratti del midollo, etc. (**Figura 6**).



**Figura 6.** Illustrazione topografica del Network Autonomo Centrale nel Sistema Nervoso Centrale: Tratto da: Beissner, F., Meissner, K., & Napadow, V. (2013). *The Autonomic Brain: An Activation Likelihood Estimation Meta-Analysis for Central Processing of Autonomic Function*.33(25), 10503–10511.

Alcuni studi hanno poi confermato le ipotesi iniziali mostrando che le oscillazioni della HRV mediate dal sistema vagale siano positivamente correlate con l'attività della corteccia prefrontale e con l'abilità di inibire memorie e pensieri intrusivi (Thayer et al., 2012). In questo senso una mancata attivazione della corteccia prefrontale determinerebbe un aumento della frequenza cardiaca e una diminuzione dei livelli HRV. A lungo andare l'inibizione della corteccia prefrontale comporta stati di disregolazione emozionale associati a episodi di ipervigilanza, isolamento sociale e comportamenti difensivi (Thayer et al., 2009), sintomi chiave nelle condizioni di ansia patologica (Friedman, 2007).

### 2.3 Variabilità della frequenza cardiaca e depressione

Una riduzione della HRV a riposo è stata associata a diverse condizioni patologiche come depressione, ansia, disturbo di panico e abuso di sostanze (Hovland et al., 2012; Kemp et al., 2012; Quintana et al., 2013). Inoltre, una ridotta HRV risulta

associata al funzionamento dei meccanismi infiammatori (Gevirtz, 2013), i quali presentano una forte correlazione sia con il DDM (Frasure-Smith et al., 2009; Kop et al., 2010), sia con l'aumento del rischio di mortalità per eventi cardiovascolari (Sabatine et al., 2007). Infatti, una disregolazione del SNA combinata a un'attivazione costante del sistema immunitario incrementa il rischio di manifestare episodi depressivi (Buchmann et al., 2022). In questo senso è stato documentato che pazienti con DDM mostravano livelli HRV più bassi rispetto al gruppo di controllo. Più in generale i livelli della HRV risultano correlati negativamente con la severità del disturbo depressivo (Kemp et al., 2010). Inoltre, bambini e adolescenti con diagnosi di depressione manifestavano livelli di HF ridotti rispetto a bambini ed adolescenti del gruppo di controllo (Koenig et al., 2016). Inoltre, è stato mostrato che partecipanti con depressione mostrano livelli per rMSSD e HF ridotti rispetto al gruppo di controllo (Pizzi et al., 2008; Wang et al., 2013), risultato replicato in donne con DDM (Tonhajzerova et al., 2010).

Rispetto al legame fra livelli HRV a riposo e disforia, alcuni studi hanno evidenziato come livelli di HRV a riposo potrebbero rappresentare fattori di vulnerabilità per persone con disforia (Rohleder & Miller, 2008) o più in generale per la depressione (Dell'Acqua et al., 2020a). I risultati dei presenti studi hanno esplicitato come la vulnerabilità per la depressione sia associata ad una riduzione dell'attività vagale e ad un aumento dell'attività simpatica (Dell'Acqua et al., 2020a), fenomeno evidenziato anche in partecipanti adolescenti con disforia (Blood et al., 2015). In questi termini (Bassett et al., 2016) ha focalizzato la propria attenzione rispetto alla direzionalità della correlazione, ipotizzando come una riduzione dei livelli HRV potrebbe precedere la comparsa della sintomatologia depressiva e come un basso tono vagale possa essere implicato nella generazione della depressione (Carnevali et al., 2018). Come precedentemente citato la HRV rappresenta un indice trasversale presente in varie condizioni psicopatologiche. In questo senso una comprensione del suo ruolo all'interno dello sviluppo e del decorso della depressione porterebbe alla creazione di un piano preventivo in ambito clinico.

## **Capitolo terzo: La ricerca**

### **3.1 Obiettivi e ipotesi sperimentali**

Le informazioni sin qui riportate sottolineano il forte legame fra livelli HRV e sintomatologia depressiva. In questo senso è stato ampiamente mostrato come la sintomatologia depressiva clinica e subclinica risulti associata ad una riduzione dei livelli HRV (Carnevali et al., 2018; Dell'Acqua et al., 2020; Messerotti Benvenuti, Mennella, et al., 2015) e come individui con completa remissione di sintomi del DDM presentino ridotti livelli HRV (Chang et al., 2013; Dell'Acqua et al., 2020). Inoltre, è stato evidenziato come individui con familiarità per la depressione presentino sia ridotti livelli HRV (Woody et al., 2016) sia ridotte capacità di regolazione emozionale (Thayer et al., 2012). Questi risultati sottendono che la depressione e la familiarità per la depressione vadano ad alterare l'omeostasi psicofisica dell'individuo. A livello neuroanatomico, l'influenza bidirezionale della depressione con la HRV e con la regolazione emozionale viene verificata attraverso gli studi sul CAN e sulle aree cerebrali incluse. Infatti, il CAN include delle aree cerebrali che influenzano sia i livelli HRV sia la capacità di regolazione ed elaborazione emozionale.

Tutti gli studi sin ora citati hanno confermato l'associazione tra depressione, livelli HRV e regolazione emozionale. In questi termini recenti studi hanno proposto la HRV come fattore di rischio per la depressione (Chang et al., 2013; Dell'Acqua et al., 2020a; Moretta & Messerotti Benvenuti, 2022). Infatti, l'obiettivo del presente studio è proprio quello di comprendere se la HRV possa essere considerata un fattore di vulnerabilità per la depressione. A tale scopo è stato ipotizzato che partecipanti con sintomatologia depressiva e con familiarità per la depressione presentassero una ridotta HRV a riposo rispetto ai partecipanti del gruppo di controllo. Verificare una ridotta HRV per individui con familiarità andrebbe a suggerire che la HRV possa essere considerata un fattore di rischio per la depressione in quanto precede la manifestazione depressiva. In questo senso i presupposti su cui l'ipotesi si basata sono: 1) la familiarità per la depressione rappresenta uno dei principali fattori di vulnerabilità (McCraty et al., 2004; Weissman et al., 2016), 2) individui con depressione clinica e subclinica presentano una riduzione dei livelli HRV (Carnevali et al., 2018; Dell'Acqua et al., 2020b; Messerotti Benvenuti, Mennella, et al., 2015), 3) individui con familiarità per la depressione presentano ridotti livelli HRV (Woody et al., 2016).

## 3.2 Metodi

### 3.2.1 Partecipanti

Sessantacinque partecipanti hanno preso parte all'esperimento. Questi sono stati suddivisi in due gruppi sperimentali e uno di controllo in base ai punteggi ottenuti in una versione online del *Beck Depression Inventory-II* (BDI-II; Beck et al., 1996; Ghisi et al., 2006), il quale valuta la presenza di sintomatologia depressiva, e in base a una versione online del *Family History Screen* (FHS) (Weissman, 2000), il quale indaga la presenza attuale o passata di DMM o di altre condizioni psicopatologiche nei parenti di primo grado del partecipante. Sulla base dei punteggi ottenuti al BDI-II e al FHS i partecipanti sono stati assegnati ai seguenti gruppi:

- Gruppo di partecipanti con sintomatologia depressiva (GD) di cui facevano parte 24 individui i quali avevano ottenuto un punteggio  $\geq$  a 12 nella BDI-II e non avevano parenti di primo grado con DDM;
- Gruppo di partecipanti con almeno un parente di primo grado affetto da DDM (GF) di cui facevano parte 30 individui i quali hanno ottenuto punteggio  $<$  a 12 nella BDI-II;
- Partecipanti del gruppo di controllo (GC) di cui facevano parte 25 individui quali hanno ottenuto un punteggio  $<$  a 12 nel BDI-II e non avevano un parente di primo grado con DDM.

Sono stati esclusi tutti i partecipanti con qualsiasi condizione che potesse interferire con la misurazione dei livelli HRV. In questo senso sono stati esclusi partecipanti che presentavano: a) condizioni mediche severe, b) terapie psicofarmacologiche in atto, c) dipendenza da sostanze psicotrope, d) eventi passati o presenti di schizofrenia, bipolarismo, o disturbo da uso di sostanze (personale o di parenti di primo grado). In questi termini sei partecipanti del gruppo con depressione e uno del gruppo con familiarità sono stati esclusi per uso di sostanze psicotrope, tre partecipanti del gruppo con depressione e tre del gruppo con familiarità sono stati esclusi per terapie psicofarmacologiche in corso ed infine un partecipante del gruppo con familiarità è stato escluso per problemi tecnici durante la registrazione dell'ECG. Considerando i partecipanti esclusi le analisi sono state eseguite su quindici partecipanti per il gruppo con depressione; venticinque per il gruppo con familiarità e venticinque per il gruppo di controllo. I risultati del FHS hanno evidenziato come i parenti di primo grado maggiormente riportati erano la madre 50,0%, il padre 26,9% e il fratello 23,1%.

### 3.2.2 Strumenti psicologici

Gli strumenti psicologici utilizzati nello studio sono il FHS e il BDI-II. La versione del FHS adattata al campione italiano (Weissman, 2000) è un'intervista clinica strutturata. Ai fini del proseguimento dello studio e considerando la situazione pandemica, la FHS è stata adattata ottenendo uno strumento auto-valutativo somministrabile online. La FHS valuta la presenza di condizioni psichiatriche in parenti di primo grado attraverso 17 item. Di seguito sono riportati due esempi di item presenti nel FHS: a) *“Qualcuno dei familiari riportati nella lista si è mai sentito triste o depresso per la maggior parte della giornata per almeno due settimane? (Risponda riportando quale membro della sua famiglia che ha esperito queste sensazioni non includendo periodi riguardanti morte o patologie fisiche)”*; o b) *“Qualcuno dei familiari riportati nella lista ha mai avuto periodi in cui si è sentito stanco, con meno energie e meno interessato alle attività abituali? (Risponda riportando quale membro della sua famiglia ha esperito queste sensazioni non includendo periodi riguardanti morte o patologie fisiche)”*. Una risposta affermativa ad una delle domande sulla presenza attuale o pregressa di depressione nei parenti di primo grado viene considerata indicatore familiarità per la depressione.

La versione italiana del BDI-II (Ghisi et al 2006) indaga la presenza e la gravità della sintomatologia depressiva rispetto la dimensione cognitiva e somatico-affettiva nelle ultime due settimane. Nel dettaglio il BDI-II è composto da 21 quesiti valutati con scala Likert da 0 a 3 dove il punteggio complessivo è pari a 63. Valori maggiori riflettono elevati livelli di sintomatologia depressiva. Nella versione italiana (Ghisi et al., 2006) viene definito una soglia pari a 12 sopra della quale vengono posti gli individui che presentano sintomatologia depressiva clinicamente significativa.

### 3.2.3 Misure psicofisiologiche

L'acquisizione dei livelli della HRV è avvenuta attraverso l'uso di un'applicazione per smartphone *Camera Heart Rate Variability* basata sul principio della pletismografia fotoelettrica (*Photoplethysmography – PPG*). L'app ha mostrato un'elevata precisione rispetto ai parametri presi in considerazione (Pai et al., 2018, 2021). Nel dettaglio gli IBI sono stati registrati per un minuto con la fotocamera e con il led dal flash attivo dello smartphone, dove il flash funge da sorgente luminosa e la fotocamera da ricevitore luminoso. Qui sono stati presi in considerazione solo i dati con un'accuratezza di misurazione del 90%. La misurazione della HRV ha determinato

l'acquisizione di un segnale con frequenza di fotogrammi di 30 Hz. È stata utilizzata poi l'interpolazione spline cubica a tratti per campionare il segnale tra 30-180 Hz. I picchi poi sono stati identificati attraverso *Kubios HRV Analysis Software 3.3.1* (Matlab, Kuopio, Finlandia), un algoritmo specifico basato su meccanismi di *slope inversion* che include procedure di correzione automatica degli artefatti (Pai et al., 2018). Prima della misurazione della HRV, ai partecipanti è stata inviata una mail con le istruzioni da seguire. Sono stati istruiti a rimanere seduti in posizione eretta e a svolgere la misurazione in un luogo tranquillo e poco illuminato cercando di posizionare in maniera corretta il proprio indice sulla fotocamera e sul flash. Inoltre, è stato chiesto loro di continuare a mantenere una respirazione normale e spontanea astenendosi da qualsiasi comunicazione verbale o non verbale durante la misurazione.

### **3.2.4 Procedura sperimentale**

Il campionamento dei partecipanti è avvenuto online su base volontaria, attraverso siti internet dell'Università degli Studi di Padova. I partecipanti hanno preso visione e hanno firmato il consenso informato. In seguito, hanno compilato il BDI-II e il FHS. I punteggi risultanti dalla compilazione del BDI-II e del FHS rappresentano il criterio di assegnazione dei partecipanti ai gruppi (GD, GF, GC). Successivamente ai partecipanti è stato chiesto di evitare attività fisica, l'assunzione di cibo, alcol, caffeina e nicotina durante le quattro ore precedenti alla misurazione. Prima della misurazione della HRV venivano fornite le istruzioni per scaricare ed utilizzare l'app *Camera Heart Rate Variability*. Il presente studio è stato svolto interamente online a causa della situazione pandemica. Inoltre, lo studio è stato condotto in conformità con il *World Medical Association Declaration of Helsinki* ed è stato approvato dal Comitato Etico della Ricerca Psicologica Area 17, Dipartimenti/Sezione di Psicologia, Università degli Studi di Padova (prot. n. 3754).

### **3.2.5 Analisi statistica**

Le analisi statistiche sono state eseguite attraverso il *software R* (R core team 2021). Nello specifico è stata condotta un'analisi della distribuzione (chi-quadrato) per valutare la frequenza di assunzione di nicotina, di alcol e rispetto alle ore di sonno. È stato inoltre ricavata la media e la deviazione standard delle variabili demografiche. Rispetto le analisi inferenziali è stata condotta un'analisi della varianza (ANOVA) a una via per

valutare le possibili differenze tra gruppi (GD, GF e GC) nei livelli di rMSSD. I confronti post-hoc sono stati eseguiti attraverso il metodo Tukey.

### 3.3 Risultati

#### 3.3.1 Caratteristiche del campione

Le statistiche descrittive/inferenziali condotte sui gruppi sono riportate nella **Tabella 1**.

**Tabella 1**  
Statistiche descrittive e differenze tra individui con depressione (GD) con familiarità per la depressione (GF) e gruppo di controllo (GC)

	GD (n = 15)	GF (n = 25)	GC (n = 25)	p-Value
Sex (F/M)	14/1	22/3	18/7	.29 <sup>Glm, <math>\chi^2</math> test</sup>
Age	22,8 ( $\pm 2,1$ )	22,4 ( $\pm 1,7$ )	22,8 ( $\pm 2,6$ )	.15 <sup>One-way ANOVA</sup>
Years of education	16,4 ( $\pm 1,4$ )	16,5 ( $\pm 1,1$ )	16,9 ( $\pm 1,2$ )	.39 <sup>One-way ANOVA</sup>
BMI	21,3 ( $\pm 2,9$ )	21,8 ( $\pm 2,5$ )	21,5 ( $\pm 1,8$ )	.78 <sup>One-way ANOVA</sup>
Sleep hours				.04 <sup>*Glm, <math>\chi^2</math> test</sup> → post hoc: all ps > .48
Less than 6 h	20 %	0	4 %	
Between 7 and 9 h	80 %	100 %	92 %	
More than 9 h	0	0	4 %	
Cigarette consumption				.47 <sup>Glm, <math>\chi^2</math> test</sup>
No	73,1 %	72 %	92 %	
One/five per day	11,5 %	12 %	4 %	
More than 5 per day	15,4 %	16 %	4 %	
Alcohol (n drink) consumption				.80 <sup>Glm, <math>\chi^2</math> test</sup>
No	38,5 %	40 %	48 %	
One/two per week	46,2 %	44 %	40 %	
More than 2 per week	15,4 %	16 %	12 %	
BDI total score	17,6 ( $\pm 4,1$ )	6,9 ( $\pm 2,3$ )	6,4 ( $\pm 3,1$ )	<.001 <sup>***One-way ANOVA</sup>

Glm = generalized linear model with binomial error distribution.

\* = p < .05; \*\*\* = p < .001

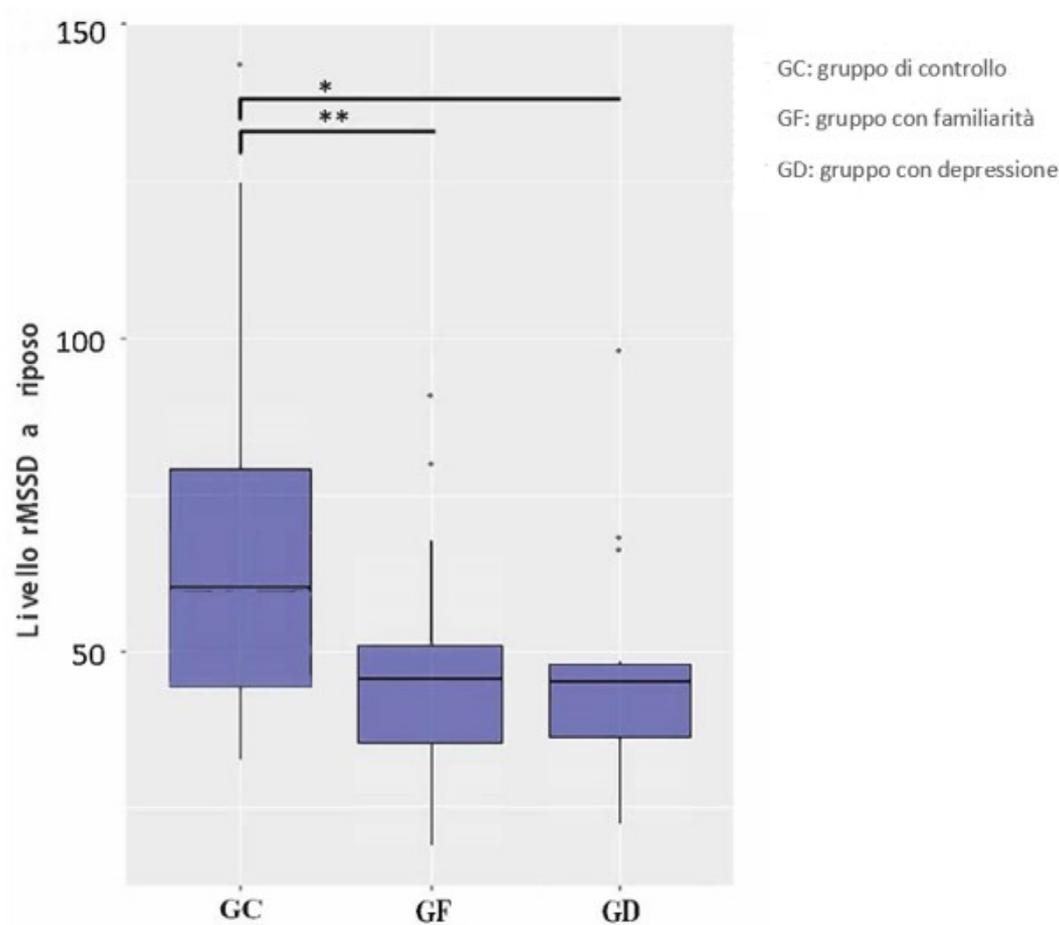
Le variabili demografiche prese in considerazione erano sesso, età, scolarità, BMI (*Body Mass Index*), ore di sonno, consumo di sigarette e di bevande alcoliche. Seppur siano presenti delle differenze rispetto le ore di sonno, il consumo di sigarette e di alcolici, i

risultati evidenziano che nessuna delle variabili citate presentano delle differenze significative tra i gruppi. L'unica differenza statisticamente significativa evidenziata è rispetto al punteggio nel BDI-II, dove il gruppo con depressione ha mostrato punteggi più alti rispetto ai gruppi con familiarità e di controllo, i quali non mostrano differenze significative fra loro ( $p < .001$ ).

### **3.3.2 Vulnerabilità alla depressione e HRV**

Come atteso, i risultati analizzati attraverso il modello ANOVA ad una via hanno rilevato una differenza statisticamente significativa per i livelli rMSSD tra i tre gruppi ( $F_{(2, 62)} = 6.74, p = .002, \eta^2 = 0.15$ ). Infatti, i gruppi con depressione e con familiarità presentano ridotti livelli rMSSD rispetto al gruppo di controllo. In questi termini l'ipotesi iniziale risulta verificata in quanto il gruppo con depressione (media rMSSD  $\pm$  SD = 46,4  $\pm$  18,9) e il gruppo con familiarità (media rMSSD  $\pm$  SD = 45,7  $\pm$  16,8) presentano una differenza statisticamente significativa rispetto al gruppo di controllo (media rMSSD  $\pm$  SD = 66,6  $\pm$  27,5;  $p < .05$ ). Inoltre, un risultato interessante è rappresentato dalla comparabilità dei livelli di rMSSD del gruppo con depressione e del gruppo con familiarità, qui infatti, non viene rilevata nessuna differenza statisticamente significativa tra i valori rMSSD dei due gruppi. Inoltre, la **Figura 7** mostra che erano presenti nel gruppo con familiarità e con depressione dei partecipanti che presentavano alti livelli di

HRV a riposo. Seppur la dispersione dei dati risulta maggiore per i partecipanti del gruppo di controllo rispetto agli altri due gruppi.



**Figura 7.** Box plot dei livelli rMSSD a riposo tra i gruppi. Tratto da: Moretta, T., & Messerotti Benvenuti, S. (2022). Early indicators of vulnerability to depression: The role of rumination and heart rate variability. *Journal of Affective Disorders*, 312(May), 217–224

### 3.4 Discussione

Il presente studio è mosso dall'indagine dei meccanismi che legano processi fisiologici con lo sviluppo della sintomatologia depressiva. Dunque, la HRV è stata considerata come un marker psicofisiologico di vulnerabilità per la depressione. L'indagine è stata svolta su un campione di partecipanti con familiarità per la depressione, con sintomatologia depressiva e su individui senza sintomi depressivi e senza familiarità per la depressione. In questi termini la scelta dei gruppi sperimentali è basata sulla letteratura precedente dove partecipanti con sintomatologia depressiva sottosoglia presentano ridotti livelli HRV (Carnevali et al., 2018; Dell'Acqua et al., 2020a; Messerotti Benvenuti, Mennella, et al., 2015). Riduzione evidenziata anche in partecipanti con sintomatologia depressiva clinica (Kemp et al., 2010) e con familiarità

per la depressione (Woody et al., 2016). Dunque, confrontare la riduzione dei livelli HRV in partecipanti con familiarità e con sintomatologia depressiva andrebbe a confermare il potenziale ruolo della HRV all'interno dello sviluppo della depressione.

Qui il confronto d'interesse è rappresentato dal confronto tra il gruppo con familiarità e i gruppi depressione e di controllo. In questo senso comprendere il ruolo della familiarità per la depressione aiuterebbe a comprendere se la HRV possa rappresentare un indicatore del rischio associato alla familiarità per la depressione. Inoltre, la HRV a riposo è stata associata a un'autoregolazione disfunzionale e a risposte disadattive ad eventi esterni (Thayer et al., 2010) si potrebbe sostenere come una ridotta regolazione emozionale potrebbe rappresentare un meccanismo psicofisiologico coinvolto nella manifestazione della familiarità per la depressione (Buckholdt et al., 2014; Loechner et al., 2020; Mezulis et al., 2015).

In questi termini i risultati del presente studio rispetto alla familiarità ampliano i riscontri precedenti (Dell'Acqua et al., 2020a), consolidando il ruolo cardine della riduzione dei livelli HRV a riposo nella familiarità per la depressione. Come citato, i livelli di HRV riflettono diminuite capacità di regolazione emozionale in risposte a stimoli ambientali (Thayer et al., 2012). In linea con le ipotesi dello studio, infatti, sia il gruppo con depressione che con familiarità hanno mostrato ridotti livelli di rMSSD a riposo e una bassa modulazione vagale rispetto al gruppo di controllo. Inoltre, dalle analisi dell'*effect size* risulta come i livelli di HRV del gruppo con depressione e del gruppo con familiarità siano comparabili. I risultati sui livelli HRV del gruppo con depressione e del gruppo con familiarità rispetto al gruppo di controllo suggeriscono che una ridotta HRV sia presente prima della comparsa della sintomatologia depressiva. In questo senso si può affermare che la HRV possa essere considerata un fattore di rischio per la depressione essendo alterata prima della manifestazione stessa. In aggiunta, i livelli HRV in individui con sintomatologia depressiva riportati nel presente studio sono in accordo con i risultati di una recente metanalisi di Koch et al. (2019) per cui partecipanti con DDM manifestano una riduzione dei livelli HRV (rMSSD).

In questi termini i risultati dello studio suggerirebbero la necessità di costruire, in ambito clinico-diagnostico, degli interventi e degli strumenti in grado di stimare i livelli HRV e stimare l'attività vagale sul cuore. Strumenti in grado di prevenire la comparsa effettiva della sintomatologia depressiva. Inoltre, risulta necessaria anche la progettazione di terapie psicologiche e psicofarmacologiche in grado di influire sui livelli HRV a riposo. Progettazione necessaria in quanto ad oggi gli antidepressivi utilizzati, come gli inibitori

dell'amino-ossidasi (fluoxetina e paroxetina); gli inibitori della ricaptazione della norepinefrina (venlafaxina); o gli antidepressivi di seconda generazione (mirtazapina), hanno un impatto marginale se non trascurabile sui livelli HRV (Kemp et al., 2010). È stato mostrato però, che i trattamenti psicofarmacologici che implementano antidepressivi triciclici (imipramina, amitriptilina e doxepin) vanno ad avere un ruolo nel processo di riduzione dei livelli HRV (Kemp et al., 2010). In questi termini seppur in letteratura siano presenti risultati discordanti si ipotizza che gli antidepressivi triciclici possano ridurre ulteriormente i livelli HRV (Licht et al., 2009) con esito negativo sulla severità e sul decorso della sintomatologia depressiva (Kemp et al., 2010). Rispetto alle terapie psicofisiologiche ad oggi in ambito clinico l'utilizzo della tecnica del biofeedback HRV risulta essere una delle tecniche di maggiore interesse. Si riporta che il biofeedback HRV possa essere efficace nel trattamento della depressione (Pizzoli et al., 2021), del DDM (Karavidas et al., 2007) e di altre patologie in comorbilità con la depressione (ansia) (Cuijpers et al., 2013). Le evidenze mostrano che l'*effect size* del biofeedback HRV risulti comparabile con quello della terapia cognitivo comportamentale (Cuijpers et al., 2013). Inoltre, risulta che le controindicazioni legate al biofeedback HRV siano inferiori a quelle provocate da terapie psicofarmacologiche o da interventi neurochirurgici (Karavidas et al., 2007). Anche se ad oggi i meccanismi psicofisiologici implicati nel biofeedback HRV non risultano del tutto chiari si è a conoscenza che questo stimoli il nervo vago sia in maniera acuta sia in maniera cronica e che possa essere usato per diminuire sintomi depressivi comportamentali (perdita d'energia, perdita di motivazione e disturbi del sonno) (Karavidas et al., 2007) e diminuire il rischio di eventi cardiovascolari (Siepmann et al., 2008).

I risultati del presente studio devono però, essere valutati alla luce di una serie di limiti rispetto varie dimensioni dell'indagine. A livello statistico l'indagine dell'ipotesi iniziale si è basata su un campione relativamente piccolo, e in questo senso i presenti risultati potrebbero essere considerati il punto di partenza per future indagini su un campione più ampio. Inoltre, la natura dello studio non permette un'analisi dei risultati in termini di causa-effetto. Dunque, vi è la necessità di ampliare l'indagine per comprendere se la HRV possa essere considerata o meno un fattore di rischio per la depressione. Inoltre, la registrazione dei livelli HRV condotta a distanza potrebbe portare con sé distorsioni e artefatti. In questi termini studi futuri potrebbero replicare i presenti risultati, proponendo interviste cliniche strutturate e una misurazione dei livelli HRV attraverso ECG. Inoltre, il campionamento nel presente studio ha valutato la presenza della sintomatologia

depressiva senza specificazione sintomatologica. In questo senso una delle prospettive future potrebbe riguardare lo studio dell'interazione di specifici sintomi depressivi rispetto la HRV. Inoltre, risulterebbe interessante indagare sulle fluttuazioni dei livelli HRV in concomitanza con la presentazione di stimoli spiacevoli. Così da ampliare i risultati dello studio di Messerotti Benvenuti, Mennella, et al. (2015) il quale ha mostrato come partecipanti con disforia e con storia depressiva passata manifestino ridotti livelli rMSSD e HF per emozioni piacevoli.

Nonostante i limiti evidenziati i risultati dello studio suggeriscono che individui con storia familiare di depressione siano caratterizzati da un ridotto controllo vagale paragonabile a quello di individui con depressione. Questo suggerirebbe che persone a rischio di manifestare sintomatologia depressiva abbiano una capacità di autoregolazione emozionale disfunzionale che porterebbe ad attuare risposte disadattive per soddisfare le esigenze ambientali. Presi insieme questi risultati suggerirebbero che una ridotta HRV e un'incapacità di regolazione emozionale concorrano a determinare la manifestazione depressiva.

### **3.5 Conclusioni**

Alla luce delle informazioni sin qui discusse si può sostenere che ridotti livelli HRV a riposo precedono la manifestazione depressiva. Infatti, i risultati nel presente studio supportano la teoria secondo cui individui con familiarità per la depressione e con sintomatologia depressiva presentino riduzione dei livelli HRV comparabile. Risultati che aprono una nuova prospettiva rispetto alla presente letteratura, suggerendo che la HRV possa essere considerata un fattore di rischio per lo sviluppo della depressione.

## Bibliografia

- American Psychiatric Association. (2013). Depressive disorders (pp 155). *In Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596.CautioryStatement>
- Barth, J., Schumacher, M., & Herrmann-Lingen, C. (2004). Depression as a Risk Factor for Mortality in Patients With Coronary Heart Disease: A Meta-analysis. *Psychosomatic Medicine*, 66(6), 802–813. <https://doi.org/10.1097/01.psy.0000146332.53619.b2>
- Bassett, D., Bear, N., Nutt, D., Hood, S., Bassett, S., & Hans, D. (2016). Reduced heart rate variability in remitted bipolar disorder and recurrent depression. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 50(8), 793–804. <https://doi.org/10.1177/0004867416652734>
- Battaglia, A., Dubini, A., Mannheimer, R., & Pancheri, P. (2004). Depression in the Italian community: epidemiology and socio-economic implications. *International Clinical Psychopharmacology*, 19(3), 135–142. <https://doi.org/10.1097/00004850-200405000-00003>
- Beck, A.T., Steer, R.A., Brown, G.K., 1996. Manual for the Beck depression inventory-II. TX Psychol. Corp., San Antonio.
- Beck, A. T., & Bredemeier, K. (2016). A Unified Model of Depression. *Clinical Psychological Science*, 4(4), 596–619. <https://doi.org/10.1177/2167702616628523>
- 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, G. G., THOMAS BIGGER, J., ECKBERG, D. L., GROSSMAN, P., KAUFMANN, P. G., MALIK, M., NAGARAJA, H. N., PORGES, S. W., SAUL, J. P., STONE, P. H., & VAN DER MOLEN, M. W. (1997). Heart rate variability: Origins, methods, and interpretive caveats. *Psychophysiology*, 34(6), 623–648. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1997.tb02140.x>
- Bigger, J. T., Albrecht, P., Steinman, R. C., Rolnitzky, L. M., Fleiss, J. L., & Cohen, R. J. (1989). Comparison of time- and frequency domain-based measures of cardiac parasympathetic activity in Holter recordings after myocardial infarction. *The American Journal of Cardiology*, 64(8), 536–538. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(89\)90436-0](https://doi.org/10.1016/0002-9149(89)90436-0)
- Billman, G. E. (2020). Homeostasis: The Underappreciated and Far Too Often Ignored Central Organizing Principle of Physiology. *Frontiers in Physiology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00200>
- Blood, J. D., Wu, J., Chaplin, T. M., Hommer, R., Vazquez, L., Rutherford, H. J. V., Mayes, L. C., & Crowley, M. J. (2015). The variable heart: High frequency and very low frequency correlates of depressive symptoms in children and adolescents. *Journal of Affective Disorders*, 186, 119–126. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.06.057>
- Bremner, J. D., Narayan, M., Anderson, E. R., Staib, L. H., Miller, H. L., & Charney, D. S. (2000). Hippocampal Volume Reduction in Major Depression. *American Journal of Psychiatry*, 157(1), 115–118. <https://doi.org/10.1176/ajp.157.1.115>
- Brunello, N. (2002). The role of noradrenaline and selective noradrenaline reuptake inhibition in depression. *European Neuropsychopharmacology*, 12(5), 461–475. [https://doi.org/10.1016/S0924-977X\(02\)00057-3](https://doi.org/10.1016/S0924-977X(02)00057-3)
- Buchmann, A., Ritter, C., Müller, S. T., Haynes, M., Ghisleni, C., Tuura, R., & Hasler, G. (2022). Associations between heart rate variability, peripheral inflammatory markers and major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*, 304, 93–101. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.02.017>
- Buckholdt, K. E., Parra, G. R., & Jobe-Shields, L. (2014). Intergenerational Transmission of Emotion Dysregulation Through Parental Invalidation of Emotions: Implications for Adolescent Internalizing and Externalizing Behaviors. *Journal of Child and Family Studies*, 23(2), 324–332. <https://doi.org/10.1007/s10826-013-9768-4>
- Burcusa, S. L., & Iacono, W. G. (2007). Risk for recurrence in depression. *Clinical Psychology Review*, 27(8), 959–985. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2007.02.005>
- Burke, H. M., Davis, M. C., Otte, C., & Mohr, D. C. (2005). Depression and cortisol responses

- to psychological stress: A meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, *30*(9), 846–856. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2005.02.010>
- Bylsma, L. M., Morris, B. H., & Rottenberg, J. (2008). A meta-analysis of emotional reactivity in major depressive disorder. *Clinical Psychology Review*, *28*(4), 676–691. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2007.10.001>
- Campbell, S., & Macqueen, G. (2004). The role of the hippocampus in the pathophysiology of major depression. *Journal of Psychiatry & Neuroscience : JPN*, *29*(6), 417–426. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15644983>
- Carnevali, L., Thayer, J. F., Brosschot, J. F., & Ottaviani, C. (2018). Heart rate variability mediates the link between rumination and depressive symptoms: A longitudinal study. *International Journal of Psychophysiology*, *131*, 131–138. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2017.11.002>
- Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T. E., Taylor, A., Craig, I. W., Harrington, H., McClay, J., Mill, J., Martin, J., Braithwaite, A., & Poulton, R. (2003). Influence of Life Stress on Depression: Moderation by a Polymorphism in the 5-HTT Gene. *Science*, *301*(5631), 386–389. <https://doi.org/10.1126/science.1083968>
- Chang, H.-A., Chang, C.-C., Chen, C.-L., Kuo, T. B. J., Lu, R.-B., & Huang, S.-Y. (2013). Heart rate variability in patients with fully remitted major depressive disorder. *Acta Neuropsychiatrica*, *25*(1), 33–42. <https://doi.org/10.1111/j.1601-5215.2012.00658.x>
- Cuijpers, P., Berking, M., Andersson, G., Quigley, L., Kleiboer, A., & Dobson, K. S. (2013). A Meta-Analysis of Cognitive-Behavioural Therapy for Adult Depression, Alone and in Comparison with other Treatments. *The Canadian Journal of Psychiatry*, *58*(7), 376–385. <https://doi.org/10.1177/070674371305800702>
- de Lartigue, G. (2014). Putative roles of neuropeptides in vagal afferent signaling. *Physiology & Behavior*, *136*(2014), 155–169. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2014.03.011>
- Dell'Acqua, C., Dal Bò, E., Messerotti Benvenuti, S., & Palomba, D. (2020a). Reduced heart rate variability is associated with vulnerability to depression. *Journal of Affective Disorders Reports*, *1*(September), 100006. <https://doi.org/10.1016/j.jadr.2020.100006>
- Dell'Acqua, C., Dal Bò, E., Messerotti Benvenuti, S., & Palomba, D. (2020b). Reduced heart rate variability is associated with vulnerability to depression. *Journal of Affective Disorders Reports*, *1*, 100006. <https://doi.org/10.1016/J.JADR.2020.100006>
- Dozois, D. J. A. (2002). Cognitive organization of self-schematic content in nondysphoric, mildly dysphoric, and moderately-severely dysphoric individuals. *Cognitive Therapy and Research*, *26*(3), 417–429. <https://doi.org/10.1023/A:1016037229820>
- Du rocher schudlich, T. D., & Cummings, E. M. (2003). Parental Dysphoria and Children's Internalizing Symptoms: Marital Conflict Styles as Mediators of Risk. *Child Development*, *74*(6), 1663–1681. <https://doi.org/10.1046/j.1467-8624.2003.00630.x>
- Dunlop, B. W., & Nemeroff, C. B. (2007). The Role of Dopamine in the Pathophysiology of Depression. *Archives of General Psychiatry*, *64*(3), 327. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.3.327>
- Eszlari, N., Kovacs, D., Petschner, P., Pap, D., Gonda, X., Elliott, R., Anderson, I. M., Deakin, J. F. W., Bagdy, G., & Juhasz, G. (2016). Distinct effects of folate pathway genes MTHFR and MTHFD1L on ruminative response style: a potential risk mechanism for depression. *Translational Psychiatry*, *6*(3), e745–e745. <https://doi.org/10.1038/tp.2016.19>
- Frasure-Smith, N., Lespérance, F., Irwin, M. R., Talajic, M., & Pollock, B. G. (2009). The relationships among heart rate variability, inflammatory markers and depression in coronary heart disease patients. *Brain, Behavior, and Immunity*, *23*(8), 1140–1147. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2009.07.005>
- Frewen, P. A., & Dozois, D. J. A. (2005). Recognition and Interpretation of Facial Expressions in Dysphoric Women. *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment*, *27*(4), 305–315. <https://doi.org/10.1007/s10862-005-2410-z>
- Friedman, B. H. (2007). An autonomic flexibility–neurovisceral integration model of anxiety and cardiac vagal tone. *Biological Psychology*, *74*(2), 185–199. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2005.08.009>
- Frodl, T. S., Koutsouleris, N., Bottlender, R., Born, C., Jäger, M., Scupin, I., Reiser, M., Möller, S. E., & Domschke, T. (2014). Genetic risk for major depression is associated with altered heart rate variability. *Journal of Affective Disorders*, *152*, 105–112. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.11.011>

- H.-J., & Meisenzahl, E. M. (2008). Depression-Related Variation in Brain Morphology Over 3 Years. *Archives of General Psychiatry*, *65*(10), 1156.  
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.65.10.1156>
- Gerritsen, L., Comijs, H. C., van der Graaf, Y., Knoop, A. J. G., Penninx, B. W. J. H., & Geerlings, M. I. (2011). Depression, Hypothalamic Pituitary Adrenal Axis, and Hippocampal and Entorhinal Cortex Volumes—The SMART Medea Study. *Biological Psychiatry*, *70*(4), 373–380. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.01.029>
- Gerritsen, L., Rijpkema, M., van Oostrom, I., Buitelaar, J., Franke, B., Fernández, G., & Tendolcar, I. (2012). Amygdala to hippocampal volume ratio is associated with negative memory bias in healthy subjects. *Psychological Medicine*, *42*(2), 335–343.  
<https://doi.org/10.1017/S003329171100122X>
- Gevirtz, R. (2013). The Promise of Heart Rate Variability Biofeedback: Evidence-Based Applications. *Biofeedback*, *41*(3), 110–120. <https://doi.org/10.5298/1081-5937-41.3.01>
- Ghisi, M., Flebus, G., Montano, A., Sanavio, E., Sica, C., 2006. Beck Depression Inventory-Second Edition. Adattamento italiano: Manuale. O-S Organizzazioni Speciali, Firenze.
- Gibb, B. E., Grassia, M., Stone, L. B., Uhrlass, D. J., & McGeary, J. E. (2012). Brooding Rumination and Risk for Depressive Disorders in Children of Depressed Mothers. *Journal of Abnormal Child Psychology*, *40*(2), 317–326. <https://doi.org/10.1007/s10802-011-9554-y>
- Gilboa, E., & Gotlib, I. H. (1997). Cognitive Biases and Affect Persistence in Previously Dysphoric and Never-dysphoric Individuals. *Cognition & Emotion*, *11*(5–6), 517–538.  
<https://doi.org/10.1080/026999397379881a>
- GOLDSTON, K., & BAILLIE, A. (2008). Depression and coronary heart disease: A review of the epidemiological evidence, explanatory mechanisms and management approaches. *Clinical Psychology Review*, *28*(2), 288–306. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2007.05.005>
- Gotlib, I. H., Joormann, J., & Foland-Ross, L. C. (2014). Understanding Familial Risk for Depression. *Perspectives on Psychological Science*, *9*(1), 94–108.  
<https://doi.org/10.1177/1745691613513469>
- Haaga, D. A. F., & Solomon, A. (1993). Impact of Kendall, Hollon, Beck, Hammen, and Ingram (1987) on treatment of the continuity issue in ?depression? research. *Cognitive Therapy and Research*, *17*(4), 313–324. <https://doi.org/10.1007/BF01177657>
- Horwath, E. (1992). Depressive Symptoms as Relative and Attributable Risk Factors for First-Onset Major Depression. *Archives of General Psychiatry*, *49*(10), 817.  
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.1992.01820100061011>
- Hovland, A., Pallesen, S., Hammar, Å., Hansen, A. L., Thayer, J. F., Tarvainen, M. P., & Nordhus, I. H. (2012). The relationships among heart rate variability, executive functions, and clinical variables in patients with panic disorder. *International Journal of Psychophysiology*, *86*(3), 269–275. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2012.10.004>
- Institute of Health Metrics and Evaluation, 2021. Global Health Data Exchange (GHDx). <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool?params=gbd-api-2019>  
 permalink/d780dffbe8a381b25e1416884959e88b [WWW Document.]
- Karavidas, M. K., Lehrer, P. M., Vaschillo, E., Vaschillo, B., Marin, H., Buyske, S., Malinovsky, I., Radvanski, D., & Hassett, A. (2007). Preliminary Results of an Open Label Study of Heart Rate Variability Biofeedback for the Treatment of Major Depression. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, *32*(1), 19–30. <https://doi.org/10.1007/s10484-006-9029-z>
- Katon, W. J. (2003). Clinical and health services relationships between major depression, depressive symptoms, and general medical illness. *Biological Psychiatry*, *54*(3), 216–226.  
[https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(03\)00273-7](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(03)00273-7)
- Keller, A. S., Leikauf, J. E., Holt-Gosselin, B., Staveland, B. R., & Williams, L. M. (2019). Paying attention to attention in depression. *Translational Psychiatry*, *9*(1), 279.  
<https://doi.org/10.1038/s41398-019-0616-1>
- Kemp, A. H., Quintana, D. S., Felmingham, K. L., Matthews, S., & Jelinek, H. F. (2012). Depression, Comorbid Anxiety Disorders, and Heart Rate Variability in Physically

- Healthy, Unmedicated Patients: Implications for Cardiovascular Risk. *PLoS ONE*, 7(2), e30777. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030777>
- 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>
- Kendler, K. S., & Myers, J. (2010). The genetic and environmental relationship between major depression and the five-factor model of personality. *Psychological Medicine*, 40(5), 801–806. <https://doi.org/10.1017/S0033291709991140>
- Kendler, K. S., Ohlsson, H., Lichtenstein, P., Sundquist, J., & Sundquist, K. (2018). The Genetic Epidemiology of Treated Major Depression in Sweden. *American Journal of Psychiatry*, 175(11), 1137–1144. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.17111251>
- Kendler, K. S., & Prescott, C. A. (1999). A Population-Based Twin Study of Lifetime Major Depression in Men and Women. *Archives of General Psychiatry*, 56(1), 39. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.56.1.39>
- Kessler, R. C., Angermeyer, M., Anthony, J. C., DE Graaf, R., Demyttenaere, K., Gasquet, I., DE Girolamo, G., Gluzman, S., Gureje, O., Haro, J. M., Kawakami, N., Karam, A., Levinson, D., Medina Mora, M. E., Oakley Browne, M. A., Posada-Villa, J., Stein, D. J., Adley Tsang, C. H., Aguilar-Gaxiola, S., ... Ustün, T. B. (2007). Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of mental disorders in the World Health Organization's World Mental Health Survey Initiative. *World Psychiatry : Official Journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 6(3), 168–176. <http://archpsyc.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archpsyc.62.6.593>
- Kleiger, R. E., Stein, P. K., & Bigger, J. T. (2005). Heart Rate Variability: Measurement and Clinical Utility. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*, 10(1), 88–101. <https://doi.org/10.1111/j.1542-474X.2005.10101.x>
- Klein, D. N., Arnow, B. A., Barkin, J. L., Dowling, F., Kocsis, J. H., Leon, A. C., Manber, R., Rothbaum, B. O., Trivedi, M. H., & Wisniewski, S. R. (2009). Early adversity in chronic depression: clinical correlates and response to pharmacotherapy. *Depression and Anxiety*, 26(8), 701–710. <https://doi.org/10.1002/da.20577>
- Koch, C., Wilhelm, M., Salzmann, S., Rief, W., & Euteneuer, F. (2019). A meta-Analysis of heart rate variability in major depression. *Psychological Medicine*, 49(12), 1948–1957. <https://doi.org/10.1017/S0033291719001351>
- Koenig, J., Kemp, A. H., Beauchaine, T. P., Thayer, J. F., & Kaess, M. (2016). Depression and resting state heart rate variability in children and adolescents — A systematic review and meta-analysis. *Clinical Psychology Review*, 46, 136–150. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2016.04.013>
- Koenigs, M., & Grafman, J. (2009). The functional neuroanatomy of depression: Distinct roles for ventromedial and dorsolateral prefrontal cortex. *Behavioural Brain Research*, 201(2), 239–243. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2009.03.004>
- Konarski, J. Z., McIntyre, R. S., Kennedy, S. H., Rafi-Tari, S., Soczynska, J. K., & Ketter, T. A. (2008). Volumetric neuroimaging investigations in mood disorders: bipolar disorder versus major depressive disorder. *Bipolar Disorders*, 10(1), 1–37. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2008.00435.x>
- Kop, W. J., Stein, P. K., Tracy, R. P., Barzilay, J. I., Schulz, R., & Gottdiener, J. S. (2010). Autonomic Nervous System Dysfunction and Inflammation Contribute to the Increased Cardiovascular Mortality Risk Associated With Depression. *Psychosomatic Medicine*, 72(7), 626–635. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e3181eadd2b>
- Kovacs, M., & Yaroslavsky, I. (2014). Practitioner Review: Dysphoria and its regulation in child and adolescent depression. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 55(7), 741–757. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12172>
- Kronmüller, K.-T., Pantel, J., Köhler, S., Victor, D., Giesel, F., Magnotta, V. A., Mundt, C., Essig, M., & Schröder, J. (2008). Hippocampal volume and 2-year outcome in depression. *British Journal of Psychiatry*, 192(6), 472–473. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.107.040378>
- Kukanova, B., & Mravec, B. (2006). Complex intracardiac nervous system. *Bratislavské*

- Lekarske Listy*, 107(3), 45–51. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16796123>
- Laborde, S., Mosley, E., & Thayer, J. F. (2017). Heart Rate Variability and Cardiac Vagal Tone in Psychophysiological Research – Recommendations for Experiment Planning, Data Analysis, and Data Reporting. *Frontiers in Psychology*, 08(FEB), 1–18. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.00213>
- LeMoult, J., & Gotlib, I. H. (2019). Depression: A cognitive perspective. *Clinical Psychology Review*, 69(June 2018), 51–66. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2018.06.008>
- LeMoult, J., & Joormann, J. (2014). Depressive rumination alters cortisol decline in Major Depressive Disorder. *Biological Psychology*, 100(1), 50–55. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2014.05.001>
- Leonard, B. E. (1997). Noradrenaline in basic models of depression. *European Neuropsychopharmacology*, 7(1), S11–S16. [https://doi.org/10.1016/S0924-977X\(97\)00415-X](https://doi.org/10.1016/S0924-977X(97)00415-X)
- Li, X., Sundquist, J., Hemminki, K., & Sundquist, K. (2009). Familial risks of psychotic disorders and schizophrenia among siblings based on hospitalizations in Sweden. *Psychiatry Research*, 166(1), 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2007.12.003>
- Licht, C. M. M., de Geus, E. J. C., van Dyck, R., & Penninx, B. W. J. H. (2009). Association between Anxiety Disorders and Heart Rate Variability in The Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *Psychosomatic Medicine*, 71(5), 508–518. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e3181a292a6>
- Lisiecka, D. M., Carballedo, A., Fagan, A. J., Connolly, G., Meaney, J., & Frodl, T. (2012). Altered inhibition of negative emotions in subjects at family risk of major depressive disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 46(2), 181–188. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2011.10.010>
- Loechner, J., Sfarlea, A., Starman, K., Oort, F., Thomsen, L. A., Schulte-Körne, G., & Platt, B. (2020). Risk of Depression in the Offspring of Parents with Depression: The Role of Emotion Regulation, Cognitive Style, Parenting and Life Events. *Child Psychiatry & Human Development*, 51(2), 294–309. <https://doi.org/10.1007/s10578-019-00930-4>
- Lund, C., Breen, A., Flisher, A. J., Kakuma, R., Corrigall, J., Joska, J. A., Swartz, L., & Patel, V. (2010). Poverty and common mental disorders in low and middle income countries: A systematic review. *Social Science & Medicine*, 71(3), 517–528. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2010.04.027>
- Lyons, M. J., Eisen, S. A., Goldberg, J., True, W., Lin, N., Meyer, J. M., Toomey, R., Faraone, S. V., Merla-Ramos, M., & Tsuang, M. T. (1998). A Registry-Based Twin Study of Depression in Men. *Archives of General Psychiatry*, 55(5), 468. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.55.5.468>
- MacQueen, G., & Frodl, T. (2011). The hippocampus in major depression: evidence for the convergence of the bench and bedside in psychiatric research? *Molecular Psychiatry*, 16(3), 252–264. <https://doi.org/10.1038/mp.2010.80>
- Mandelli, L., Petrelli, C., & Serretti, A. (2015). The role of specific early trauma in adult depression: A meta-analysis of published literature. Childhood trauma and adult depression. *European Psychiatry*, 30(6), 665–680. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2015.04.007>
- McCraty, R., Atkinson, M., & Bradley, R. T. (2004). Electrophysiological Evidence of Intuition: Part I. The Surprising Role of the Heart. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 10(1), 133–143. <https://doi.org/10.1089/107555304322849057>
- McCraty, R., Atkinson, M., Tomasino, D., & Bradley, R. T. (2009). The coherent heart: Heart-brain interactions, psychophysiological coherence, and the emergence of system-wide order. *Integral Review*, 5(2), 10–115.
- McCraty, R., & Shaffer, F. (2015). Heart Rate Variability: New Perspectives on Physiological Mechanisms, Assessment of Self-regulatory Capacity, and Health Risk. *Global Advances in Health and Medicine*, 4(1), 46–61. <https://doi.org/10.7453/gahmj.2014.073>
- McEwen, B. S. (2003). Mood disorders and allostatic load. *Biological Psychiatry*, 54(3), 200–207. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(03\)00177-X](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(03)00177-X)
- Messerotti Benvenuti, S., Buodo, G., Mennella, R., & Palomba, D. (2015). Somatic, but not

- cognitive–affective, symptoms are associated with reduced heart rate variability in individuals with dysphoria. *Frontiers in Psychology*, 06(MAY), 1–10.  
<https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.00599>
- Messerotti Benvenuti, S., Mennella, R., Buodo, G., & Palomba, D. (2015). Dysphoria is associated with reduced cardiac vagal withdrawal during the imagery of pleasant scripts: Evidence for the positive attenuation hypothesis. *Biological Psychology*, 106, 28–38.  
<https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2014.11.017>
- Mezulis, A. H., Crystal, S. I., Ahles, J. J., & Crowell, S. E. (2015). Examining biological vulnerability in environmental context: Parenting moderates effects of low resting respiratory sinus arrhythmia on adolescent depressive symptoms. *Developmental Psychobiology*, 57(8), 974–983. <https://doi.org/10.1002/dev.21347>
- Montoya, P., Schandry, R., & Müller, A. (1993). Heartbeat evoked potentials (HEP): topography and influence of cardiac awareness and focus of attention. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, 88(3), 163–172. [https://doi.org/10.1016/0168-5597\(93\)90001-6](https://doi.org/10.1016/0168-5597(93)90001-6)
- Moretta, T., & Messerotti Benvenuti, S. (2022). Early indicators of vulnerability to depression: The role of rumination and heart rate variability. *Journal of Affective Disorders*, 312(May), 217–224. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.06.049>
- Murray, C. J. L., Aravkin, A. Y., Zheng, P., Abbafati, C., Abbas, K. M., Abbasi-Kangevari, M., Abd-Allah, F., Abdelalim, A., Abdollahi, M., Abdollahpour, I., Abegaz, K. H., Abolhassani, H., Aboyans, V., Abreu, L. G., Abrigo, M. R. M., Abualhasan, A., Abu-Raddad, L. J., Abushouk, A. I., Adabi, M., ... Lim, S. S. (2020). Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*, 396(10258), 1223–1249.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30752-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30752-2)
- Nestler, E. J., & Carlezon, W. A. (2006). The Mesolimbic Dopamine Reward Circuit in Depression. *Biological Psychiatry*, 59(12), 1151–1159.  
<https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2005.09.018>
- 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>
- Nieto, I., Robles, E., & Vazquez, C. (2020). Self-reported cognitive biases in depression: A meta-analysis. *Clinical Psychology Review*, 82(October), 101934.  
<https://doi.org/10.1016/j.cpr.2020.101934>
- Nolen-Hoeksema, S., Wisco, B. E., & Lyubomirsky, S. (2008). Rethinking Rumination. *Perspectives on Psychological Science*, 3(5), 400–424. <https://doi.org/10.1111/j.1745-6924.2008.00088.x>
- Organizzazione Mondiale della Sanità. (2017). Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. Geneva, Switzerland, WHO Document Production Services
- Pai, A., Veeraraghavan, A., Sabharwal, A., 2018. CameraHRV: robust measurement of heart rate variability using a camera. In: Cot'e, G.L. (Ed.), Optical Diagnostics And Sensing XVIII: Toward Point-of-care Diagnostics. SPIE, p. 27. <https://doi.org/10.1117/12.2289205>.
- Pai, A., Veeraraghavan, A., & Sabharwal, A. (2021). HRVCam: robust camera-based measurement of heart rate variability. *Journal of Biomedical Optics*, 26(02).  
<https://doi.org/10.1117/1.JBO.26.2.022707>
- Pizzi, C., Manzoli, L., Mancini, S., & Costa, G. M. (2008). Analysis of potential predictors of depression among coronary heart disease risk factors including heart rate variability, markers of inflammation, and endothelial function. *European Heart Journal*, 29(9), 1110–1117. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn137>
- Pizzoli, S. F. M., Marzorati, C., Gatti, D., Monzani, D., Mazzocco, K., & Pravettoni, G. (2021). A meta-analysis on heart rate variability biofeedback and depressive symptoms. *Scientific Reports*, 11(1), 6650. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-86149-7>

- Quintana, D. S., Kemp, A. H., Alvares, G. A., & Guastella, A. J. (2013). A role for autonomic cardiac control in the effects of oxytocin on social behavior and psychiatric illness. *Frontiers in Neuroscience*, 7(7 APR), 1–9. <https://doi.org/10.3389/fnins.2013.00048>
- Rai, D., Zitko, P., Jones, K., Lynch, J., & Araya, R. (2013). Country- and individual-level socioeconomic determinants of depression: multilevel cross-national comparison. *British Journal of Psychiatry*, 202(3), 195–203. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.112.112482>
- Ramel, W., Goldin, P. R., Eyler, L. T., Brown, G. G., Gotlib, I. H., & McQuaid, J. R. (2007). Amygdala Reactivity and Mood-Congruent Memory in Individuals at Risk for Depressive Relapse. *Biological Psychiatry*, 61(2), 231–239. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.05.004>
- Riganello, F., Larroque, S. K., Bahri, M. A., Heine, L., Martial, C., Carrière, M., Charland-Verville, V., Aubinet, C., Vanhauzenhuysse, A., Chatelle, C., Laureys, S., & Di Perri, C. (2018). A Heartbeat Away From Consciousness: Heart Rate Variability Entropy Can Discriminate Disorders of Consciousness and Is Correlated With Resting-State fMRI Brain Connectivity of the Central Autonomic Network. *Frontiers in Neurology*, 9(SEP). <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00769>
- Roberts, J. E., Gilboa, E., & Gotlib, I. H. (1998). Ruminative response style and vulnerability to episodes of dysphoria: Gender, neuroticism, and episode duration. *Cognitive Therapy and Research*, 22(4), 401–423. <https://doi.org/10.1023/A:1018713313894>
- Rohleder, N., & Miller, G. E. (2008). Acute deviations from long-term trait depressive symptoms predict systemic inflammatory activity. *Brain, Behavior, and Immunity*, 22(5), 709–716. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2007.10.012>
- Sabatine, M. S., Morrow, D. A., Jablonski, K. A., Rice, M. M., Warnica, J. W., Domanski, M. J., Hsia, J., Gersh, B. J., Rifai, N., Ridker, P. M., Pfeffer, M. A., & Braunwald, E. (2007). Prognostic Significance of the Centers for Disease Control/American Heart Association High-Sensitivity C-Reactive Protein Cut Points for Cardiovascular and Other Outcomes in Patients With Stable Coronary Artery Disease. *Circulation*, 115(12), 1528–1536. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.649939>
- Sapolsky, R. M. (2000). The possibility of neurotoxicity in the hippocampus in major depression: a primer on neuron death. *Biological Psychiatry*, 48(8), 755–765. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(00\)00971-9](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(00)00971-9)
- Saveanu, R. V., & Nemeroff, C. B. (2012). Etiology of Depression: Genetic and Environmental Factors. *Psychiatric Clinics of North America*, 35(1), 51–71. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2011.12.001>
- Schäfer, J. Ö., Naumann, E., Holmes, E. A., Tuschen-Caffier, B., & Samson, A. C. (2017). Emotion Regulation Strategies in Depressive and Anxiety Symptoms in Youth: A Meta-Analytic Review. *Journal of Youth and Adolescence*, 46(2), 261–276. <https://doi.org/10.1007/s10964-016-0585-0>
- Schandry, R., & Montoya, P. (1996). Event-related brain potentials and the processing of cardiac activity. *Biological Psychology*, 42(1–2), 75–85. [https://doi.org/10.1016/0301-0511\(95\)05147-3](https://doi.org/10.1016/0301-0511(95)05147-3)
- Schwartz, O. S., Byrne, M. L., Simmons, J. G., Whittle, S., Dudgeon, P., Yap, M. B. H., Sheeber, L. B., & Allen, N. B. (2014). Parenting During Early Adolescence and Adolescent-Onset Major Depression. *Clinical Psychological Science*, 2(3), 272–286. <https://doi.org/10.1177/2167702613505531>
- Schwartz, O. S., Dudgeon, P., Sheeber, L. B., Yap, M. B. H., Simmons, J. G., & Allen, N. B. (2012). Parental behaviors during family interactions predict changes in depression and anxiety symptoms during adolescence. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 40(1), 59–71. <https://doi.org/10.1007/s10802-011-9542-2>
- Shaffer, F., & Ginsberg, J. P. (2017). An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Frontiers in Public Health*, 5(September), 1–17. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2017.00258>
- Shaffer, F., McCraty, R., & Zerr, C. L. (2014). A healthy heart is not a metronome: an integrative review of the heart's anatomy and heart rate variability. *Frontiers in Psychology*, 5(September), 1–19. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.01040>

- Shaffer, J. A., Whang, W., Shimbo, D., Burg, M., Schwartz, J. E., & Davidson, K. W. (2012). Do different depression phenotypes have different risks for recurrent coronary heart disease? *Health Psychology Review*, *6*(2), 165–179. <https://doi.org/10.1080/17437199.2010.527610>
- Sheeber, L. B., Kuppens, P., Shortt, J. W., Katz, L. F., Davis, B., & Allen, N. B. (2012). Depression is associated with the escalation of adolescents' dysphoric behavior during interactions with parents. *Emotion*, *12*(5), 913–918. <https://doi.org/10.1037/a0025784>
- Sheline, Y. I. (2011). Depression and the Hippocampus: Cause or Effect? *Biological Psychiatry*, *70*(4), 308–309. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.06.006>
- Sheline, Y. I., Sanghavi, M., Mintun, M. A., & Gado, M. H. (1999). Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *19*(12), 5034–5043. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10366636>
- Siepmann, M., Aykac, V., Unterdörfer, J., Petrowski, K., & Mueck-Weymann, M. (2008). A Pilot Study on the Effects of Heart Rate Variability Biofeedback in Patients with Depression and in Healthy Subjects. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, *33*(4), 195–201. <https://doi.org/10.1007/s10484-008-9064-z>
- Silk, J. S., Shaw, D. S., Skuban, E. M., Oland, A. A., & Kovacs, M. (2006). Emotion regulation strategies in offspring of childhood-onset depressed mothers. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *47*(1), 69–78. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2005.01440.x>
- Steinert, C., Hofmann, M., Kruse, J., & Leichsenring, F. (2014). The prospective long-term course of adult depression in general practice and the community. A systematic literature review. *Journal of Affective Disorders*, *152–154*(1), 65–75. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.10.017>
- 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. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e31820ad12b>
- Sullivan, P. F., Neale, M. C., & Kendler, K. S. (2000). Genetic Epidemiology of Major Depression: Review and Meta-Analysis. *American Journal of Psychiatry*, *157*(10), 1552–1562. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.10.1552>
- Svensson, T. H., & Thorén, P. (1979). Brain noradrenergic neurons in the locus coeruleus: inhibition by blood volume load through vagal afferents. *Brain Research*, *172*(1), 174–178. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(79\)90908-9](https://doi.org/10.1016/0006-8993(79)90908-9)
- Takahashi, Y., Yamagata, S., Ritchie, S. J., Barker, E. D., & Ando, J. (2021). Etiological pathways of depressive and anxiety symptoms linked to personality traits: A genetically-informative longitudinal study. *Journal of Affective Disorders*, *291*, 261–269. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.05.004>
- Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society for Pacing and Electrophysiology, 1996. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Eur. Heart J.* *17*, 354–381. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a014868>
- ten Doesschate, M. C., Bockting, C. L. H., Koeter, M. W. J., & Schene, A. H. (2010). Prediction of Recurrence in Recurrent Depression. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *71*(08), 984–991. <https://doi.org/10.4088/JCP.08m04858blu>
- Thayer, J. F., Åhs, F., Fredrikson, M., Sollers, J. J., & Wager, T. D. (2012). A meta-analysis of heart rate variability and neuroimaging studies: Implications for heart rate variability as a marker of stress and health. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *36*(2), 747–756. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.11.009>
- Thayer, J. F., Hansen, A. L., Saus-Rose, E., & Johnsen, B. H. (2009). Heart Rate Variability, Prefrontal Neural Function, and Cognitive Performance: The Neurovisceral Integration Perspective on Self-regulation, Adaptation, and Health. *Annals of Behavioral Medicine*, *37*(2), 141–153. <https://doi.org/10.1007/s12160-009-9101-z>
- Thayer, J. F., & Lane, R. D. (2000). A model of neurovisceral integration in emotion regulation and dysregulation. *Journal of Affective Disorders*, *61*(3), 201–216. [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(00\)00338-4](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(00)00338-4)

- Thayer, J. F., & Lane, R. D. (2009). Claude Bernard and the heart–brain connection: Further elaboration of a model of neurovisceral integration. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 33(2), 81–88. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2008.08.004>
- 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(2), 122–131. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2009.09.543>
- Tonhajzerova, I., Ondrejka, I., Javorka, K., Turianikova, Z., Farsky, I., & Javorka, M. (2010). Cardiac autonomic regulation is impaired in girls with major depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 34(4), 613–618. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.02.023>
- Umetani, K., Singer, D. H., McCraty, R., & Atkinson, M. (1998). Twenty-Four Hour Time Domain Heart Rate Variability and Heart Rate: Relations to Age and Gender Over Nine Decades. *Journal of the American College of Cardiology*, 31(3), 593–601. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(97\)00554-8](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(97)00554-8)
- van Harmelen, A.-L., van Tol, M.-J., Demenescu, L. R., van der Wee, N. J. A., Veltman, D. J., Aleman, A., van Buchem, M. A., Spinhoven, P., Penninx, B. W. J. H., & Elzinga, B. M. (2013). Enhanced amygdala reactivity to emotional faces in adults reporting childhood emotional maltreatment. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 8(4), 362–369. <https://doi.org/10.1093/scan/nss007>
- 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>
- Watters, A. J., Harris, A. W. F., & Williams, L. M. (2018). Electrocardiac reactivity to negative and positive facial expressions in individuals with a family history of major depression. *Biological Psychology*, 136, 127–135. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2018.05.015>
- Weissman, M. M. (1977). Sex Differences and the Epidemiology of Depression. *Archives of General Psychiatry*, 34(1), 98. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1977.01770130100011>
- Weissman, M. M. (2000). Brief Screening for Family Psychiatric History: The Family History Screen. *Archives of General Psychiatry*, 57(7), 675–682. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.57.7.675>
- Weissman, M. M., Berry, O. O., Warner, V., Gameroff, M. J., Skipper, J., Talati, A., Pilowsky, D. J., & Wickramaratne, P. (2016). A 30-Year Study of 3 Generations at High Risk and Low Risk for Depression. *JAMA Psychiatry*, 73(9), 970. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.1586>
- Wium-Andersen, M. ., Dalgaard Villumsen, M., Wium-Andersen, I. K., Jørgensen, M. B., Hjelmberg, J. B., Christensen, K., & Osler, M. (2020). Familial risk and heritability of depression by age at first diagnosis in Danish twins. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 142(6), 446–455. <https://doi.org/10.1111/acps.13238>
- Wolitzky-Taylor, K., Dour, H., Zinbarg, R., Mineka, S., Vrshek-Schallhorn, S., Epstein, A., Bobova, L., Griffith, J., Waters, A., Nazarian, M., Rose, R., & Craske, M. G. (2014). EXPERIENCING CORE SYMPTOMS OF ANXIETY AND UNIPOLAR MOOD DISORDERS IN LATE ADOLESCENCE PREDICTS DISORDER ONSET IN EARLY ADULTHOOD. *Depression and Anxiety*, 31(3), 207–213. <https://doi.org/10.1002/da.22250>
- Woody, M. L., Kudinova, A. Y., McGeary, J. E., Knopik, V. S., Palmer, R. H. C., & Gibb, B. E. (2016). Influence of maternal depression on children’s brooding rumination: Moderation by CRHR1 TAT haplotype. *Cognition and Emotion*, 30(2), 302–314. <https://doi.org/10.1080/02699931.2014.998631>
- Yan, J., Feng, X., Shoppe-Sullivan, S. J., Gerhardt, M., & Wu, Q. (2021). Maternal Depressive Symptoms Predict Girls’ but Not Boys’ Emotion Regulation: A Prospective Moment-to-Moment Observation Study. *Research on Child and Adolescent Psychopathology*, 49(9), 1227–1240. <https://doi.org/10.1007/s10802-021-00806-z>
- Zhang, J.-X., Harper, R. M., & Frysinger, R. C. (1986). Respiratory modulation of neuronal discharge in the central nucleus of the amygdala during sleep and waking states. *Experimental Neurology*, 91(1), 193–207. [https://doi.org/10.1016/0014-4886\(86\)90037-3](https://doi.org/10.1016/0014-4886(86)90037-3)

Żmudzka, E., Sałaciak, K., Sapa, J., & Pytka, K. (2018). Serotonin receptors in depression and anxiety: Insights from animal studies. *Life Sciences*, *210*(August), 106–124.  
<https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.08.050>