

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia Generale

Corso di Laurea in Scienze Psicologiche Cognitive e Psicobiologiche

Elaborato finale

**Il ruolo della variabilità della frequenza cardiaca a riposo e
della resilienza nella depressione**

The role of resting heart rate variability and resilience in depression

Relatrice: Dott.ssa Tania Moretta

Laureanda: Martina Monzali

Matricola: 2012375

Anno accademico 2022/2023

INDICE

INTRODUZIONE.....	3
CAPITOLO UNO: il disturbo depressivo maggiore.....	5
1.1 Caratteristiche cliniche del disturbo depressivo maggiore.....	5
1.2 Modelli e meccanismi alla base del disturbo depressivo maggiore.....	6
1.3 La relazione tra depressione e stress.....	10
CAPITOLO DUE: variabilità della frequenza cardiaca (HRV) a riposo: un indice di resilienza.....	13
2.1 Definizione.....	13
2.2 La variabilità della frequenza cardiaca come indice di resilienza.....	14
2.3 Modello di Thayer.....	16
CAPITOLO TRE: la ricerca.....	18
3.1 Ipotesi.....	18
3.2 Metodo.....	18
3.2.1 Partecipanti.....	18
3.2.2 Procedura.....	20
3.2.3 Analisi della variabilità della frequenza cardiaca.....	21
3.2.4 Analisi statistiche.....	21
3.3 Risultati.....	22
3.4 Discussione e conclusioni.....	23
BIBLIOGRAFIA.....	28

INTRODUZIONE

La depressione è una condizione psicopatologica che comporta gravi ed invalidanti alterazioni della sfera emozionale e cognitiva dell'individuo, con una compromissione significativa delle sue aree di funzionamento sociale e lavorativo.

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS, World Health Organization) la depressione costituisce uno dei disturbi mentali con più elevata prevalenza nell'arco di vita, del 19% nelle nazioni industrializzate, e rappresenta un'importante causa di disabilità planetaria, andando a colpire circa 322 milioni di persone nel mondo (World Health Organization, 2017). Nel 1990 l'OMS ha istituito il progetto "The Global Burden of Disease Study" (GBD), un piano di ricerca sviluppato a livello globale con l'obiettivo di valutare la mortalità e l'invalidità che patologie, infortuni e fattori di rischio hanno sulla popolazione mondiale. In questo documento si introduce il concetto di aspettativa di vita corretta per disabilità (disability adjusted life year, DALY). Un DALY corrisponde ad un anno di vita in salute perso e permette di stimare la gravità di una malattia attraverso due parametri temporali: 1) il numero di anni di vita vissuti con la disabilità causata dalla malattia, che ha gravità e durata conosciute (years lived with disability, YLD) e 2) gli anni di vita persi a causa di una morte prematura (years of life lost, YLL; Murray et al., 1996). Nella classifica delle malattie che impattano maggiormente sull'aspettativa di vita, i disturbi depressivi che nel 1990 occupavano il diciannovesimo posto, sono saliti al tredicesimo posto nel 2010 (Vos et al., 2020). Inoltre, il report del 2019 inserisce i disturbi depressivi tra le prime cinque malattie che incidono negativamente sull'aspettativa di vita degli individui più giovani, tra i 10 e i 24 anni (Vos et al., 2020).

L'Organizzazione per la Cooperazione e lo Sviluppo Economico (OECD, Organization for Economic Cooperation and Development) ha fotografato, a livello europeo, la situazione che riguarda la diffusione dei sintomi depressivi, mostrando come la percentuale di questi ultimi sia più che raddoppiata rispetto a prima della pandemia da COVID-19, nella fascia d'età compresa tra i 18 e i 29

anni (OECD/European Union, 2022). La pandemia ha chiaramente avuto un impatto importante sulla salute mentale dei giovani: la percentuale di persone giovani che hanno riportato sintomi depressivi dopo la pandemia da COVID-19 era superiore di almeno il 50% rispetto alla media di sintomi riportati prima della pandemia in quasi tutti i Paesi europei per i quali i dati erano disponibili (OECD/European Union, 2022).

In questo elaborato sarà preso in esame il *disturbo depressivo maggiore* (DDM) e la sua sintomatologia, delineando in particolare la relazione tra depressione, stress e capacità di regolazione emozionale. Successivamente verrà descritta la *variabilità della frequenza cardiaca* (heart rate variability, HRV) come indice di *resilienza* e le evidenze in letteratura che supportano tale relazione. Infine, verrà presentato uno studio che ha avuto l'obiettivo di indagare se la relazione tra l'aumento del livello di distress psicologico e alcuni fattori di vulnerabilità (più bassa HRV a riposo, minori capacità di regolazione emozionale) sia moderata dai livelli di resilienza in individui con sintomi di distress psicologico.

CAPITOLO UNO: il disturbo depressivo maggiore

1.1 Caratteristiche cliniche del disturbo depressivo

I principali sintomi del *disturbo depressivo maggiore* (DDM) sono uno stato di profonda tristezza e/o l'incapacità di provare piacere (anedonia). Ulteriori manifestazioni sono il ritiro sociale, la perdita di iniziativa e sintomi fisici quali stanchezza, scarsa energia e diverse algie. Nel Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali (DSM-5, American Psychiatric Association, 2013) la diagnosi di DDM, richiede che cinque dei seguenti sintomi siano presenti da almeno due settimane. Tali sintomi devono comprendere l'umore depresso e/o la perdita di interesse e di piacere nel fare le cose.

- Umore depresso per la maggior parte del tempo quasi tutti i giorni;
- Perdita di interesse o piacere per tutte o quasi tutte le attività per la maggior parte del giorno;
- Agitazione o rallentamento psicomotorio;
- Insonnia o ipersonnia;
- Perdita di energia;
- Sentimenti di autosvalutazione o eccessivo senso di colpa;
- Difficoltà a concentrarsi o prendere decisioni;
- Pensieri ricorrenti di morte o di suicidio.

Il DDM è considerato un disturbo episodico, poiché i sintomi tendono ad essere presenti per un certo periodo di tempo per poi scomparire. Tuttavia, gli episodi di DDM tendono ad essere ricorrenti: il verificarsi di un episodio, anche se vi è stata remissione, fa aumentare le probabilità che ne insorga un altro. Circa i due terzi di coloro che hanno sofferto di un episodio di DDM ne esperiscono almeno un altro nel corso della loro vita (Solomon, Keller, Leon et al., 2000).

Nei disturbi depressivi rientra anche il *disturbo depressivo persistente* (simile alla categoria diagnostica della distimia presente nel DSM-IV-TR), caratterizzato da umore depresso per la maggior parte del tempo nell'arco di due anni (o di un anno nel caso di bambini e adolescenti). In tale periodo si manifestano almeno due dei seguenti sintomi:

- Scarso appetito o iperalimentazione;
- Insonnia o ipersonnia;
- Bassa autostima;
- Scarsa energia;
- Difficoltà a concentrarsi o a prendere decisioni;
- Sentimenti di disperazione.

Il DSM-5 include fra i disturbi depressivi anche altre due categorie diagnostiche: il *disturbo da disregolazione dell'umore dirompente* e il *disturbo disforico premestruale*. Il primo disturbo è caratterizzato da gravi e ricorrenti esplosioni di collera e umore negativo persistenti per un anno prima dei 10 anni, mentre il secondo si caratterizza per la presenza di sintomi depressivi nella settimana che precede le mestruazioni. I disturbi depressivi si accompagnano ad uno stato di disagio significativo e ad una marcata compromissione nelle più importanti aree di funzionamento dell'individuo, come quello sociale e lavorativo.

1.2 Modelli e meccanismi alla base del disturbo depressivo maggiore

Il disturbo depressivo ha un'eziologia multifattoriale. I principali fattori che possono predisporre allo sviluppo di sintomatologia depressiva sono di ordine **genetico, biologico, psicologico ed ambientale** (Figura 1).

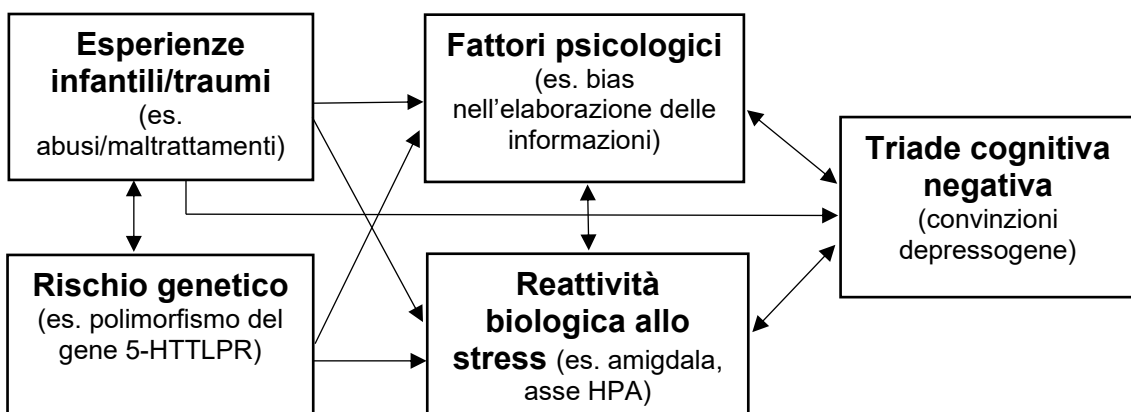


Figura 1. Schema che espone i fattori di rischio che contribuiscono allo sviluppo del *disturbo depressivo maggiore* (DDM). Riadattato da Beck, A. T., & Bredemeier, K. (2016).

Secondo il modello diatesi-stress (Zubin & Spring, 1977), l'insorgenza di un disturbo mentale dipende dall'interazione dei livelli di gravità di due fattori: la diatesi e lo stress. La diatesi fa riferimento alla predisposizione di un individuo a sviluppare un determinato disturbo e comprende tutti i possibili fattori di vulnerabilità che possono essere genetici, neurobiologici, psicologici e socioculturali. Lo stress si può definire come una stimolazione ambientale nociva o spiacevole, che può portare all'innescò di un processo psicopatologico. Gli *stressor* (fattori stressanti) possono essere sia gravi eventi traumatici che fattori di stress cronico.

Tra i fattori di vulnerabilità alla depressione vi è la componente **genetica**. Studi che hanno indagato questi aspetti, prendendo in considerazione gemelli monozigotici e dizigotici, hanno stimato che l'ereditarietà del DDM sia pari al 37% (Sullivan et al., 2000). Tuttavia, è importante che i fattori genetici siano considerati in relazione alla presenza di fattori di rischio ambientali, come eventi esistenziali stressanti. Uno studio ha indagato l'interazione tra la vulnerabilità genetica, in questo caso il gene che codifica per il trasportatore della serotonina (5-HTTLPR) e le sue varianti alleliche ed eventi ambientali stressanti (per es. presenza di maltrattamento). Lo studio ha mostrato come, a parità di evento stressante vissuto, il possedere uno o più alleli brevi del gene 5-HTTLPR, esponeva l'individuo ad una maggiore probabilità di sviluppare depressione in seguito all'evento, rispetto ad individui che possedevano due alleli lunghi dello stesso gene (Figura 2; Caspi et al., 2003).

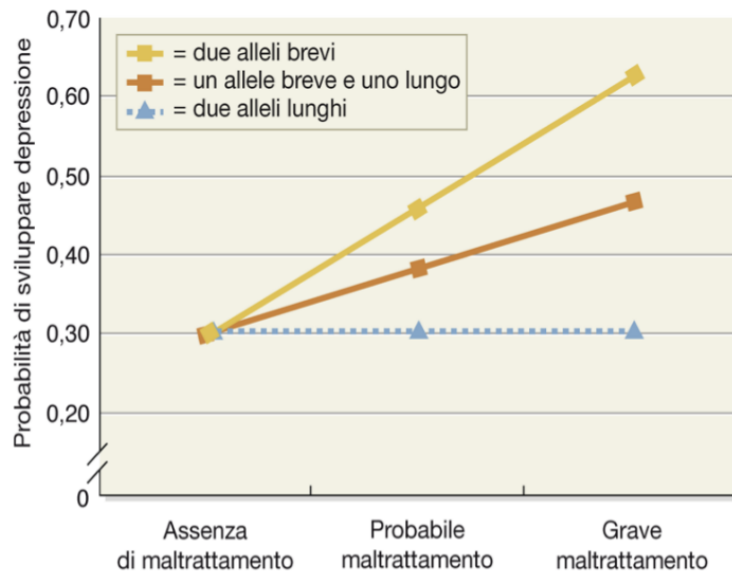


Figura 2. Grafico (riadattato da Kring, 2017) che mostra un caso di interazione tra geni-ambiente. Si noti che il possedere uno o due alleli brevi del gene 5-HTTLPR in relazione con la presenza di maltrattamenti subiti nell'infanzia, si associa ad un maggior rischio di sviluppare depressione nell'età adulta.

Un altro importante fattore di rischio da considerare sono i fattori **ambientali**. In particolare, le avversità vissute nell'infanzia, come la perdita precoce di un genitore, gli abusi fisici o sessuali, aumentano in modo significativo il rischio di sviluppare successivamente episodi di depressione e che i sintomi si cronicizzino (Klein et al., 2009).

A livello **neurobiologico**, uno dei risultati maggiormente consolidati nell'ambito della ricerca sulla depressione, è la disregolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA), il quale, attivato dall'amigdala che negli individui con DDM risulta essere iperattiva, porta al rilascio di elevati livelli di **cortisolo** in risposta ad eventi stressanti (Stetler & Miller, 2011). Il cortisolo è secreto nei momenti di stress e stimola l'attività del sistema immunitario, affinché l'organismo possa far fronte ad eventuali minacce. Tuttavia, l'esposizione cronica al cortisolo può portare a cambiamenti strutturali nelle regioni cerebrali responsabili della modulazione della risposta di stress (ad esempio l'ippocampo) e può contribuire alla fisiopatologia dei disturbi dell'umore (McEwen, 2003, 2004; McEwen e Gianaros, 2010). Negli episodi di DDM, diversi sistemi cerebrali coinvolti nell'esperienza e nella regolazione emozionale risultano essere alterati. Uno di

questi, l'amigdala, un complesso nucleare regolato dalla corteccia prefrontale (PFC, prefrontal cortex), che partecipa alla valutazione della rilevanza di uno stimolo, risulta essere iperattivo. Uno studio ha evidenziato che, quando vengono mostrati stimoli negativi come immagini di volti tristi o arrabbiati ad individui con DDM, l'amigdala produce una risposta più intensa e protratta nel tempo rispetto a quella che si osserva nei soggetti di controllo (Sheline et al., 2001).

Molti fattori **psicologici** possono avere un'influenza importante nei disturbi depressivi. Le teorie cognitive attribuiscono a pensieri e convinzioni negativi un ruolo causale primario nello sviluppo di sintomi depressivi. Secondo la teoria cognitiva di Aaron Beck (1967) la depressione è determinata da una serie di convinzioni depressogene, ossia visioni negative sul sé, sul mondo e sul futuro, che formano la cosiddetta "**triade negativa**" (Beck & Bredemeier, 2016). Secondo Beck gli individui che soffrono di depressione hanno sperimentato eventi precoci negativi, stressanti o traumatici, maturati in ambito bio-psico-sociale e che portano alla formazione di **schemi disfunzionali**, i quali si esplicano nella triade negativa. Quest'ultima comprende credenze disfunzionali relative a: 1) il sé (per es. "non valgo nulla"); 2) il mondo (per es. "nessuno mi ama"); il futuro (per es. "non c'è speranza, le cose andranno sempre male"). La triade rappresenta un fattore di vulnerabilità che, interagendo con **episodi critici** che avvengono nell'arco della vita di un individuo (per es. licenziamento o lutto), può generare i **pensieri automatici negativi** (PAN, per es. "fallisco sempre"). Da questi ultimi si sviluppano in seguito tutta una serie di sintomi depressivi che possono essere affettivi, somatici, cognitivi, motivazionali e comportamentali. Inoltre, diversi bias cognitivi concorrono a mantenere la triade cognitiva come il ragionamento dicotomico, l'astrazione selettiva e bias attentivi e mnestici (Beck, 1979).

Gli individui che soffrono di depressione, si caratterizzano inoltre per l'utilizzo di **strategie disfunzionali di regolazione emozionale** (Beck, 2008). La regolazione delle emozioni si può definire come un processo attraverso il quale gli individui modificano esperienze emotive, espressioni e risposte fisiologiche, al fine di produrre risposte appropriate alle diverse richieste ambientali (Aldao &

Nolen-Hoeksema, 2010). Questo è particolarmente rilevante nell'ambito della psicopatologia, poiché i disturbi mentali sono caratterizzati da risposte rigide all'ambiente (Aldao & Nolen-Hoeksema, 2010). È stato dimostrato che la depressione è associata a difficoltà nel controllo cognitivo e, più specificamente, a difficoltà nell'inibire l'elaborazione di materiale negativo (Joormann & Gotlib, 2010). Diversi studi hanno supportato l'evidenza che l'uso più frequente di alcune strategie di regolazione emotionale (per es. soppressione del pensiero, ruminazione, catastrofizzazione) e l'uso meno frequente di altre strategie (per es. rivalutazione, autodenuncia) sono correlati a livelli di depressione e ansia maggiori (Campbell-Sills, Barlow, Brown, & Hofmann, 2006; Garnefski & Kraaij, 2006, 2007; Gross & John, 2003). In particolare, gli studi sulle capacità di regolazione emotionale nella depressione si sono concentrati sul ruolo della ruminazione (Joormann & Gotlib, 2010). La ruminazione è uno stile di pensiero ripetitivo e persistente che si caratterizza per il susseguirsi di pensieri ed immagini negative e pessimistiche, che spesso riguardano sé stessi ed eventi del passato. Studi che hanno indagato questo fattore in relazione alla depressione hanno evidenziato che i pensieri ruminativi non rappresentano solo un sintomo debilitante della depressione, ma sono anche associati ad una maggiore vulnerabilità per il disturbo, alla ricorrenza degli episodi depressivi e al mantenimento di stati affettivi negativi (Nolen-Hoeksema, 2000; Nolen-Hoeksema et al., 2008; Roberts, Gilboa, & Gotlib, 1998).

1.3 La relazione tra depressione e stress

Nell'insorgenza della depressione i fattori stressanti, insieme ai fattori di vulnerabilità, svolgono un ruolo di primaria importanza. Diversi filoni di ricerca in questo ambito, si sono occupati di indagare se alcune particolari classi di eventi hanno una maggiore probabilità di provocare reazioni depressive (Hammen, 2005). Alcuni studi hanno messo in evidenza che eventi di "perdita" interpersonale come ad esempio lutti e separazioni, spesso precedono la depressione e sono estremamente comuni negli individui che soffrono di questo disturbo (Paykel & Cooper, 1992; Paykel, 2003). Gli studi sulla depressione

hanno indagato anche l'interazione funzionale tra stress cronico e stress episodico nel contribuire allo sviluppo di sintomi depressivi (Hammen, 2005). Uno studio svolto su madri single e sposate ha mostrato come gli *stressor* episodici si rivelassero dei predittori più forti di depressione nelle madri sposate rispetto alle madri single (le quali mostravano livelli più elevati di stress cronico). Gli autori hanno ipotizzato che le madri single fossero meno reattive agli *stressor* episodici, poiché sperimentando già alti tassi di stress cronico erano maggiormente abituate a “gestire” gli eventi stressanti (Cairney et al., 2003). Da un punto di vista clinico, l'esposizione ad alti livelli di stress si rivela essere predittivo degli episodi ricorrenti di depressione, pertanto comprendere i meccanismi che sottostanno alla generazione dello stress potrebbe aiutare a comprendere la vulnerabilità alla depressione ricorrente e fornire delle implicazioni terapeutiche per la prevenzione delle recidive (Hammen, 2005). Da notare che, sebbene i sintomi depressivi quali anedonia, autosvalutazione, irritabilità e scarsa energia contribuiscano ad esacerbare le difficoltà relazionali (Hammen, 2005), una serie di studi ha riscontrato un'alta percentuale di eventi interpersonali negativi anche nei periodi di remissione (Daley et al., 1997, Hammen 1991, Hammen & Brennan 2002; Kendler & Karkowski-Shuman 1997). Un predittore potenzialmente importante della risposta disadattiva di stress è il nevroticismo (DSM-5, American Psychiatric Association, 2013), ovvero un tratto di personalità che si caratterizza per la tendenza ad esperire frequenti ed intense emozioni negative. Kendler e colleghi (2003) hanno riscontrato che il nevroticismo si rivela essere un forte predittore di eventi di vita stressanti, in particolare quelli legati alle relazioni interpersonali. Nel tentativo di spiegare la relazione stress-depressione, si è sviluppato un grande interesse per le caratteristiche psicologiche che regolano tale relazione (Hammen, 2005). Sappiamo che le persone incontrano una moltitudine di fattori stressanti nel corso dell'esistenza (Walker et al., 2017). L'esperienza di eventi traumatici si è rivelata sorprendentemente comune tra gli individui, con stime secondo cui la maggior parte degli individui esperisce almeno un evento potenzialmente traumatico nel corso della propria vita (Bonanno and Mancini, 2008; Kessler et al., 1995). Tuttavia, ci sono evidenze del fatto che individui sottoposti ad

un'esperienza avversa o traumatica mostreranno un'ampia gamma di risposte. Nello specifico, alcuni studi hanno mostrato che solo il 10-15% dei veterani del conflitto in Vietnam ha sviluppato il disturbo da stress post traumatico (*post-traumatic stress disorder*, PTSD; Barrett et al., 1988; Marmar et al., 2015), suggerendo che la maggior parte dei veterani fosse caratterizzata da alti livelli di resilienza. Questo fenomeno è stato interpretato come indicativo del fatto che la causa dei disturbi dell'umore non sia tanto l'evento traumatico in sé, quanto il modo in cui esso è stato psicologicamente processato dall'individuo (Walker et al., 2017). La resilienza psicologica può essere considerata la capacità dell'individuo di resistere e adattarsi ad eventi avversi e traumatici (Herrman et al., 2011). Individui non resilienti sono caratterizzati da uno stato affettivo prevalentemente negativo (Southwick et al., 2005) e la relazione tra quest'ultimo e il recupero lento a seguito dell'esposizione allo stress è ormai convalidata in letteratura (Walker et al., 2017). Una revisione (Pieper & Brosschot, 2005) ha concluso che gli episodi emotivi negativi sono correlati a risposte cardiovascolari prolungate e in linea con questi risultati, alcuni studi preclinici su roditori hanno mostrato che alcuni valori fisiologici (frequenza cardiaca, pressione sanguigna, livelli di corticosterone) aumentavano similmente durante le lotte territoriali, ma il recupero di queste risposte avveniva in modo significativamente più rapido nei vincitori rispetto ai perdenti (Koolhaas et al., 2011). Inoltre, tra i perdenti, coloro che avevano adottato strategie di coping proattivo, mostravano una ripresa più rapida e non sviluppavano disturbi comportamentali e fisiologici duraturi (Meerlo et al., 1999). Dunque, individui con maggiori capacità di regolazione emozionale, quindi alta resilienza, hanno un minor rischio di sviluppare un disturbo depressivo, quindi, la resilienza stessa potrebbe essere considerata un fattore protettivo per l'insorgenza di questo disturbo.

CAPITOLO DUE: variabilità della frequenza cardiaca (HRV) a riposo: un indice di resilienza

2.1 Definizione

Come è noto, il muscolo cardiaco si contrae ritmicamente allo scopo di fornire, attraverso il sangue, nutrimento ed ossigeno a tutti i distretti corporei dell'organismo (Pennisi & Sarlo, 1998, p.81). Ciascuna contrazione corrisponde ad un battito cardiaco ed è costituita da un ciclo cardiaco che si compone di eventi elettrici, meccanici e di flusso (Moretta & Patron, in stampa, p.14). Il ciclo cardiaco si può suddividere in due fasi distinte: una fase sistolica, in cui i ventricoli si contraggono, svuotandosi ed espellendo il sangue nella circolazione sistemica e polmonare, e una fase diastolica, in cui i ventricoli si rilassano e si riempiono nuovamente di sangue (Moretta & Patron, in stampa, p.14). L'**elettrocardiogramma** (ECG) è la registrazione grafica dell'attività elettrica del cuore, durante il suo funzionamento, attraverso dei sensori di superficie (elettrodi). Esso è costituito da una serie di onde che si differenziano per ampiezza e frequenza, e ciascuna delle quali corrisponde ad un preciso evento elettrico (Figura 3; Pennisi & Sarlo, 1998, p.85).

- Onda P, che corrisponde alla depolarizzazione atriale (contrazione degli atri).
- Complesso QRS, che corrisponde alla depolarizzazione ventricolare (contrazione dei ventricoli).
- Onda T, che corrisponde alla ripolarizzazione atriale (rilassamento dei ventricoli).

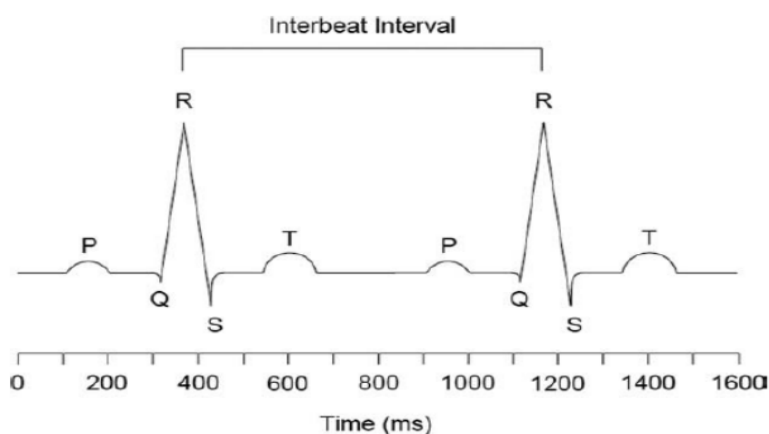


Figura 3. Schema di un elettrocardiogramma: onda P, complesso QRS, onda T. Tratto da: Appelhans, Luecken (2006).

La **variabilità della frequenza cardiaca** (*heart rate variability*, HRV), riflette le variazioni degli intervalli interbattito (IBI) che si rilevano fra battiti consecutivi (Moretta & Patron, in stampa, p.16). In altre parole, l'HRV è una misura di quanto varia il battito cardiaco in un determinato periodo di tempo. Attraverso un'analisi dell'HRV è possibile stimare l'influenza delle due branche del sistema nervoso autonomo (SNA) sul cuore. Maggiore è la variabilità della frequenza cardiaca, maggiore è l'influenza dell'attività parasimpatica sul cuore; maggiore è la distanza tra i picchi R e minore è la frequenza cardiaca (McCraty & Shaffer, 2015). È fondamentale sottolineare che un'alta HRV è funzionale al mantenimento dell'omeostasi corporea, ovvero un processo di autoregolazione tramite il quale i sistemi biologici mantengono la stabilità adattandosi alle mutevoli condizioni esterne (Billman, 2020). L'HRV riflette la flessibilità del sistema cardiovascolare nel far fronte ad improvvisi *stressor* fisici e/o psicologici per mantenere l'omeostasi (Perna et. al., 2020). Le variazioni del ritmo cardiaco possono essere valutate utilizzando diversi metodi, tra cui l'**analisi nel dominio del tempo**, i cui parametri vengono calcolati con formule matematiche applicate alla serie di IBI, e l'**analisi nel dominio delle frequenze**, i cui parametri vengono calcolati applicando un'analisi matematica, la Fast Fourier Analysis, e che consentono di valutare l'attività del SNA sul cuore (Moretta & Patron, in stampa, p.17).

2.2 La variabilità della frequenza cardiaca come indice di resilienza

Nel precedente capitolo, è stato definito il concetto di resilienza come un processo in cui un individuo mostra un adattamento positivo e funzionale di fronte ad eventi stressanti e/o traumatici (Perna et al., 2020). La resilienza allo stress influenza dunque la salute mentale. Alti livelli di resilienza sono stati associati ad un miglior benessere mentale e ad una minore vulnerabilità ai disturbi mentali, mentre al contrario, bassi livelli di resilienza portano ad un aumento del rischio di sviluppare un disturbo affettivo, psicotico o da stress

post-traumatico (Carnevali et al., 2018). Solitamente, la resilienza viene valutata tramite delle misure soggettive, che possono essere suscettibili di diverse tipologie di errore, tra cui la desiderabilità sociale (Perna et al., 2020) e da qui, nasce la necessità di individuare un biomarcatore fisiologico della resilienza (Walker et al., 2017). Un candidato promettente come biomarcatore di resilienza è la variabilità della frequenza cardiaca (*heart rate variability*, HRV), che può essere considerata un indice della capacità globale di un individuo di regolare le risposte psicofisiologiche in modo adattivo di fronte agli *stressor* (Thayer et al., 2012). Infatti, sono state riscontrate alcune associazioni tra un'HRV più elevata e la modulazione contestualmente appropriata delle reazioni di startle, le risposte emotive comportamentali autodichiarate e la gestione efficiente delle risorse attenzionali/cognitive in individui sottoposti a diversi compiti di laboratorio (Appelhans and Luecken, 2006; Thayer et al., 2009). Uno studio di Abad-Tortosa e colleghi (2017) ha evidenziato che in un compito di attenzione/percezione, gli individui con performance migliori mostravano una maggiore reattività autonoma globale (cioè, una maggiore diminuzione degli intervalli R-R) durante il compito rispetto al livello basale e una maggiore ripresa autonoma globale (cioè, un maggiore aumento degli intervalli R-R) post-compito. Questi risultati indicano che una maggiore flessibilità del sistema nervoso autonomo rifletta migliori strategie di coping e risultati positivi in situazioni salienti per il raggiungimento di obiettivi (Perna et al., 2020). Un altro studio di Alacreu-Crespo e colleghi (2018) utilizzando lo stesso compito, ha rivelato che individui con migliori capacità decisionali hanno una risposta autonoma cardiaca più adattiva in situazioni competitive, riflettendo minore stress e maggiore adattabilità, con un miglior controllo vagale durante e dopo il compito. Nasso e colleghi (2019) hanno osservato che in una coorte di donne, l'uso di strategie di regolazione emozionale adattive (rivalutazione positiva), rispetto a quelle disadattive, in previsione di una situazione stressante (preparazione di un colloquio di lavoro), si associava ad un maggiore controllo vagale prima e durante il colloquio e al recupero dalla situazione stressante. Questi risultati suggeriscono che gli individui che rivalutano positivamente eventi salienti, sono più capaci di regolare le loro risposte autonome quando

affrontano una situazione stressante, mostrando maggiori capacità di coping rispetto a coloro che utilizzano strategie di regolazione disadattive (Perna et al., 2020). Da notare che un'HRV più elevata, mediata dalla componente vagale, riflette migliori capacità di regolazione di diversi sistemi fisiologici durante le risposte di stress. Pulpulos e colleghi (2017) hanno mostrato che una maggiore attività vagale, durante l'anticipazione di un compito psicosociale stressante, è associata a livelli di cortisolo minori durante il compito stressante: questo suggerirebbe un ruolo regolatorio positivo del nervo vago sull'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA). Alla luce di tali evidenze, l'HRV può essere considerata un indice globale della flessibilità e della capacità di un individuo di adattarsi allo stress e alle sfide ambientali, poiché riflette l'efficienza di risposte fisiologiche, psicologiche e cognitive agli *stressor* ambientali.

2.3 Modello di Thayer

Thayer & Lane (2000) hanno descritto un modello di integrazione neuro-viscerale nel contesto della regolazione e disregolazione delle emozioni. Secondo gli autori, la regolazione emotiva è una competenza che ha forti implicazioni per la salute mentale (Sgoifo et al., 2015). Infatti, un'attivazione emotiva adeguata implica la selezione di risposte appropriate e l'inibizione di quelle meno funzionali, in modo da soddisfare le richieste ambientali (Sgoifo et al., 2015). Le emozioni possono essere definite come risposte di autoregolazione che consentono una coordinazione efficiente dell'organismo per il comportamento finalizzato (Thayer & Lane, 2000). Un aspetto correlato a tale autoregolazione riguarda l'attenzione selettiva, ossia la capacità di mantenere e spostare il focus attentivo (Thayer & Lane, 2000). Infatti, riuscire a selezionare informazioni significative e ignorare quelle irrilevanti nell'ambiente esterno e interno è cruciale per la sopravvivenza di un organismo. Diversi autori (per es., Porges, 1991, 1992; Richards & Casey, 1992; Thayer et al., 2000) hanno suggerito che il tono vagale, riflesso nella variabilità della frequenza cardiaca (HRV), sia correlato al controllo dell'attenzione e alla regolazione emozionale. In particolare, un alto tono vagale è associato alla capacità di

autoregolazione e quindi, ad una maggiore flessibilità comportamentale in ambienti diversi e in continuo cambiamento (Thayer & Lane, 2000). Da notare che all'interno del sistema nervoso centrale sono state identificate alcune unità funzionali che sembrano supportare il comportamento orientato al raggiungimento di obiettivi e l'adattabilità, tra cui il *central autonomic network* (CAN; Benarroch, 1993). Funzionalmente, questa rete neurale controlla le risposte visceromotorie, neuroendocrine e comportamentali che sono alla base del comportamento orientato al raggiungimento di obiettivi e dell'adattabilità all'ambiente (Benarroch, 1993). Strutturalmente, il CAN include il cingolo anteriore, la corteccia insulare, il nucleo centrale dell'amigdala, l'ipotalamo, la sostanza grigia periacqueduttale, il complesso parabrachiale, il nucleo del tratto solitario e la medulla ventrolaterale (Benarroch, 1993). L'interazione degli output simpatici e parasimpatici del CAN col nodo senoatriale del cuore è responsabile della complessa variabilità che caratterizza la frequenza cardiaca (Saul, 1990), la quale è propria di un organismo sano e capace di adattabilità (Thayer & Lane, 2000). Inoltre, informazioni sensoriali provenienti da organi terminali periferici, come il cuore, vengono retroazionate al CAN, di cui un esempio importante è il riflesso barocettivo. Come tale, l'HRV si può considerare un indice del feedback neurale centrale-periferico e dell'integrazione tra sistema nervoso centrale e sistema nervoso autonomo (Thayer & Lane, 2000). Alla luce di quanto emerso dalla letteratura possiamo dunque affermare che, migliori capacità di regolazione emozionale, quindi alti livelli di resilienza, e un'HRV più elevata a riposo, possono fungere da fattori di protezione per l'individuo rispetto all'insorgenza di varie condizioni disadattive, tra queste la sintomatologia depressiva.

CAPITOLO TRE: la ricerca

Il presente studio fa parte di una ricerca più ampia che ha avuto lo scopo di indagare la relazione tra fattori di rischio/protezione e lo sviluppo di sintomatologia depressiva in studenti universitari con manifestazioni cliniche di distress emozionale. Per il presente elaborato saranno presentati i risultati relativi alla valutazione trasversale della relazione tra sintomi depressivi, HRV a riposo e livelli di resilienza in studenti universitari, presso il Servizio Biofeedback e Psicofisiologia del Centro di Ateneo dei Servizi Clinici Universitari Psicologici (SCUP) dell'Università degli Studi di Padova.

3.1 Ipotesi

Alla luce della letteratura esaminata nei capitoli precedenti, ci si aspetta di ottenere i seguenti risultati: 1) una relazione positiva tra HRV a riposo e resilienza; 2) una correlazione inversa tra sintomi depressivi e resilienza 3) e tra sintomi depressivi e HRV a riposo.

3.2 Metodo

3.2.1 Partecipanti

Complessivamente hanno preso parte all'esperimento 37 studenti universitari, reclutati su base volontaria, tra coloro che si sono rivolti ai Servizi Clinici Universitari Psicologici (SCUP) dell'Università di Padova. Le caratteristiche generali dei partecipanti sono riportate nella Tabella 1. La ricerca è stata svolta con l'approvazione del Comitato Etico Locale, l'Università di Padova.

	Frequenza percentuale	Media	Deviazione standard
Sesso (femmine/maschi/altro)	26/10/1		
Età		23.2	2.4

Istruzione		16.1	1.7
Altezza		15.6	47.5
Peso		63.6	12.3
Ore di sonno			
Meno di 6 ore	24.3%		
Dalle 7 alle 9 ore	70.3%		
Più di 9 ore	6.4%		
Consumo di alcool in una settimana		1.1	0.7
No	18.9%		
Uno/due per settimana	56.8%		
Più di 2 per settimana	24.3%		
Numero di sigarette al giorno		0.4	0.6
No	70.8%		
Una/due al giorno	21.6%		
Più di due al giorno	8.1%		
Uso di sostanze stupefacenti			
No	97.3%		
Sì	2.7%		
Farmaci			
No	59.5%		
Sì	40.5%		
Disturbi neurologici			
No	94.6%		
Sì	5.4%		
Punteggi alla RS ^a		63.8	13.7
Punteggi al BDI-II ^b		16.3	7.7
rMSSD ^c		53.8	24.4

^a Resilience Scale

^b Beck Depression Inventory-II

° Root Mean Square of the Successive Difference

Tabella 1. Caratteristiche demografiche e psicologiche del gruppo sperimentale.

3.2.2 Procedura

A causa delle restrizioni messe in atto per contenere la pandemia da COVID-19, lo studio è stato condotto interamente online. I partecipanti che hanno preso parte a questo studio sono studenti universitari che si sono rivolti ai Servizi Clinici Universitari Psicologici (SCUP) dell'Università di Padova. In seguito ad un primo colloquio di assesment, agli studenti è stata proposta la possibilità di partecipare a questo studio e per coloro che hanno deciso di prendervi parte è stato consegnato loro il foglio informativo e il consenso informato. Dopo la registrazione di variabili sociodemografiche, quali età, genere, anni di istruzione, corso di laurea universitario, uso di sostanze stupefacenti o di eccessive quantità di alcol e fumo (criterio di esclusione); comorbidità neurologiche o mediche di rilievo (criterio di esclusione) e inquadramento diagnostico, ai partecipanti è stato fornito un codice per eseguire il download di un'applicazione per smartphone, "Camera Hearth Rate Variability". È stato chiesto ai partecipanti di evitare di assumere alcool e nicotina da almeno quattro ore prima della sessione di registrazione della frequenza cardiaca. Sotto la supervisione degli sperimentatori, al partecipante è stato quindi richiesto di appoggiare il polpastrello dell'indice della mano sinistra sul sensore dello smartphone per quattro minuti a riposo per una rilevazione fotopleitismografica non invasiva della frequenza cardiaca. A ciascun partecipante veniva richiesto di ripetere la registrazione per almeno tre volte, al fine di ottenere una registrazione accurata ed affidabile. Successivamente, al partecipante è stato chiesto di compilare una serie di questionari autovalutativi. Nel presente studio sono state prese in considerazione le misure di resilienza e sintomi depressivi valutate rispettivamente attraverso la Resilience Scale (RS; Wagnild, 2009; versione italiana: Callegari et al., 2016) e la Beck Depression Inventory-II (BDI-II; Beck et al., 1996; versione italiana: Ghisi et al., 2006). La Resilience Scale è un questionario affidabile e validato in lingua italiana (alpha di Cronbach nel

presente studio = 0,88) composto da 14 item valutati attraverso una scala Likert a 7 punti, da 1 (fortemente in disaccordo) a 7 punti (fortemente in accordo). Il BDI-II è un questionario affidabile e validato in lingua italiana (alpha di Cronbach = 0,87) composto da 21 item valutati attraverso una scala Likert da 0 a 3 punti, dove punteggi più alti riflettono sintomi depressivi più severi. Lo studio prevede un follow-up che è attualmente in corso, ma questo elaborato si concentra unicamente sull'analisi dei dati trasversali.

3.2.3 Analisi della variabilità della frequenza cardiaca

Per valutare l'HRV sono stati estratti, per ciascun partecipante, i valori RR dalla registrazione di qualità migliore. Munoz e colleghi (2015) hanno descritto una procedura per stimare l'HRV in base a periodi di registrazione molto brevi. L'applicazione fornisce infatti registrazioni brevi, di circa un minuto, che però sono altamente variabili tra gli individui. Seguendo quanto fatto in precedenza da Munoz e colleghi, è stato analizzato il segnale dopo i primi 5 secondi di registrazione per un totale di 30 secondi, in riferimento alla registrazione di 1 minuto più accurata fra tre registrazioni disponibili per ogni partecipante. Per valutare i parametri dell'HRV del dominio del tempo, le onde RR sono state analizzate offline e il valore quadratico medio delle differenze successive dei battiti cardiaci (rMSSD - Root Mean Square of the Successive Differences) è stato calcolato attraverso il software di analisi HRV Kubios 2.2 (Matlab, Kuopio, Finlandia). L'rMSSD espresso in millisecondi, è altamente sensibile alle fluttuazioni dell'HRV ed è considerato un indice del controllo vagale sul cuore, oltre che la misura più appropriata per le registrazioni a breve termine dell'HRV (Task Force, 1996).

3.2.3 Analisi statistiche

Al fine di testare se esistesse una correlazione positiva tra HRV a riposo e resilienza, e una correlazione inversa tra sintomi depressivi e resilienza e tra sintomi depressivi e HRV a riposo, è stata applicata tra le seguenti variabili la

matrice di correlazione di Bravais-Pearson: sintomi depressivi, variabilità della frequenza cardiaca a riposo (indicata dall'rMSSD) e resilienza. Per questo studio, la soglia della significatività del p-value è stata fissata ad $\alpha \leq 0.05$.

3.3 Risultati

Dall'analisi dei dati, non è emersa alcuna relazione statisticamente significativa tra l'HRV a riposo e i livelli di resilienza (p-value: 0.52, $r = 0.11$, intervalli di confidenza [-0.22, 0.42]), così come tra l'HRV a riposo e i sintomi depressivi (p-value: 0.05, $r = -0.32$, intervalli di confidenza [-0.58, -0.01]). Tuttavia, è emersa una correlazione statisticamente significativa tra i sintomi depressivi e i livelli di resilienza (p-value < 0.001 , $r = -0.49$, intervalli di confidenza [-0.70, -0.19]), la quale conferma la relazione negativa ipotizzata. In altre parole, una maggiore intensità dei sintomi depressivi si associa a minori livelli di resilienza e viceversa. Non sono emersi altri effetti statisticamente significativi ($p > 0.05$).

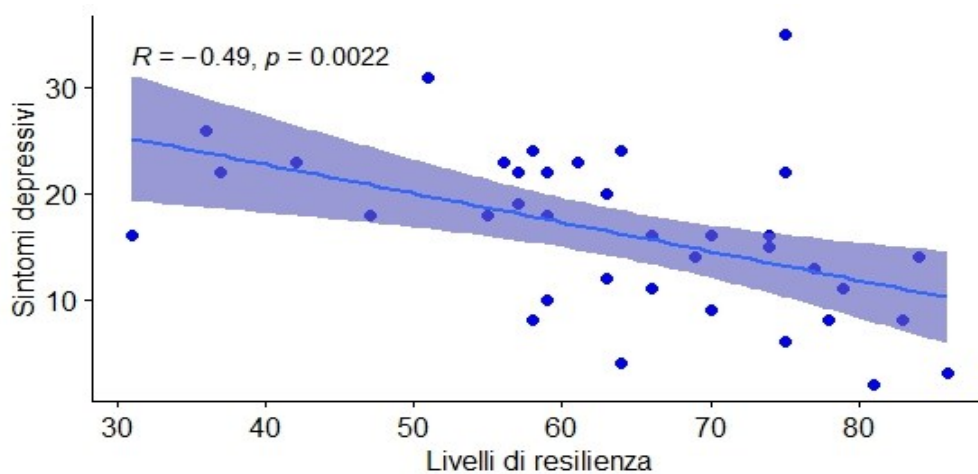


Figura 4. Grafico che mostra la relazione tra i sintomi depressivi e i livelli di resilienza. Il coefficiente di correlazione ($r = -0.49$) indica che tra le due variabili è presente una relazione negativa per cui all'aumentare dei sintomi depressivi diminuiscono i livelli di resilienza. L'area colorata attorno alla linea di regressione rappresenta l'intervallo di confidenza.

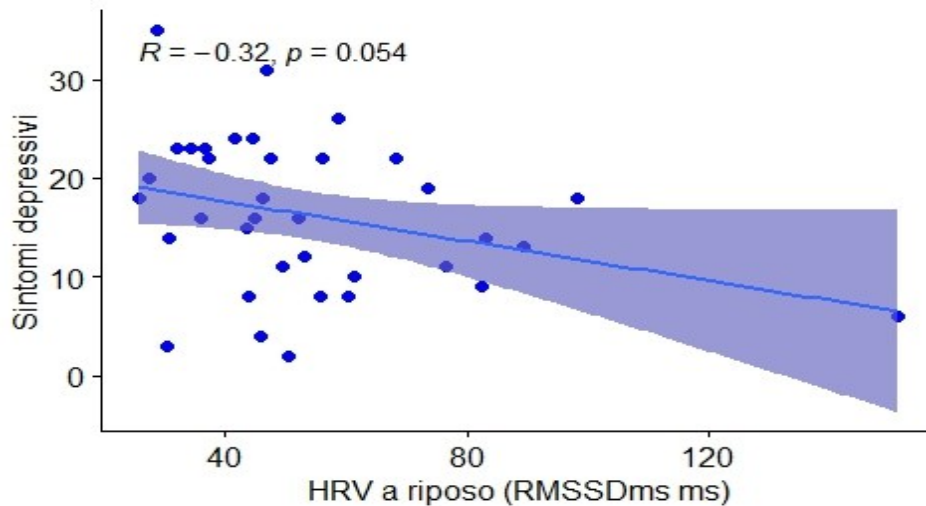


Figura 5. Grafico che mostra la relazione tra i sintomi depressivi e l'HRV a riposo. Il coefficiente di correlazione ($r = -0.32$) indica che tra le due variabili è presente una relazione negativa, per cui all'aumentare dei sintomi depressivi l'HRV a riposo diminuisce. L'area colorata attorno alla linea di regressione rappresenta l'intervallo di confidenza.

3.4 Discussione e conclusioni

Il presente studio ha voluto indagare la relazione tra la sintomatologia depressiva e alcuni fattori di rischio (più bassa HRV a riposo e minori livelli di resilienza). Sulla base della letteratura precedente, in cui la vulnerabilità alla depressione è stata relata ad una minore HRV a riposo (Dell'Acqua et al., 2020) ed alti livelli di resilienza sono stati associati ad un miglior benessere mentale e minore vulnerabilità ai disturbi mentali (Carnevali et al., 2018), era attesa una relazione statisticamente significativa tra l'HRV a riposo e i livelli di resilienza. Inoltre, in linea con diversi studi che hanno evidenziato come un'alta HRV rifletta maggiori capacità di regolazione dei sistemi fisiologici durante le risposte allo stress (Perna et al., 2020; Pulpulos et al., 2017), implicato nello sviluppo nella sintomatologia depressiva, era attesa anche una relazione statisticamente significativa tra i sintomi depressivi e l'HRV a riposo. Infine, alla luce delle evidenze in letteratura che hanno mostrato come individui caratterizzati da alti livelli di resilienza abbiano un minor rischio di sviluppare

condizioni disadattive come il disturbo depressivo (Carnevali et al., 2018), era attesa anche una relazione statisticamente significativa tra i sintomi depressivi e i livelli di resilienza. Contrariamente alle nostre ipotesi, non è emersa alcuna relazione statisticamente significativa tra l'HRV a riposo e i livelli di resilienza ($p > 0.05$). Tuttavia, in letteratura esistono studi che evidenziano differenti risultati. Una revisione di Perna e colleghi (2020) ha mostrato come un'alta HRV prima e/o durante compiti di laboratorio stressanti, sia associata ad una maggiore resilienza cognitiva alle sfide competitive/autocontrollo, ad una regolazione emotiva appropriata durante compiti emotivi e ad una migliore modulazione del cortisolo, delle risposte cardiovascolari e infiammatorie durante compiti psicosociali/mentali. Altri studi hanno evidenziato come un'alta HRV a riposo rifletta migliori capacità di regolazione durante le risposte di stress (Perna et al., 2020; Alacreu-Crespo et al., 2018) e si associ all'uso di strategie di regolazione emozionale adattive (Nasso et al., 2019). Inoltre, è importante sottolineare che il risultato che abbiamo ottenuto si inserisce all'interno di un contesto specifico, ovvero un campione composto da soggetti a rischio di sviluppare sintomatologia depressiva. Pertanto, studi successivi dovrebbero chiarire la relazione tra HRV a riposo e i livelli di resilienza utilizzando una popolazione più ampia ed eterogenea. Contrariamente alle nostre ipotesi, anche tra l'HRV a riposo e i sintomi depressivi non è emersa una relazione statisticamente significativa ($p > 0.05$). Nonostante ciò, è necessario sottolineare che il coefficiente di correlazione tra queste due variabili ($r = -0.32$) indica la presenza di una correlazione negativa moderata (Taylor, 1990) che, data la rilevanza di questa relazione in ambito clinico, potrebbe essere maggiormente approfondita in studi successivi. Infatti, esistono diverse ricerche che hanno riscontrato riduzioni dell'HRV nel disturbo depressivo e in altre condizioni psicopatologiche (Thayer et al., 1998; Gorman & Sloan, 2000; Dell'Acqua et al., 2020), suggerendo l'importanza di questo indice per un'eventuale identificazione precoce degli individui a rischio di sviluppare diverse condizioni disadattive, tra cui il disturbo depressivo (Moretta & Benvenuti, 2022). Date le evidenze in letteratura che mostrano come un'elevata HRV a riposo si associ ad una maggiore capacità di adattarsi in modo flessibile agli *stressor*, negli ultimi anni hanno cominciato a

svilupparsi alcuni approcci volti a prevenire l'insorgenza di diverse condizioni patologiche, in particolare i disturbi di distress. Tra questi, emerge l'HRV biofeedback, un intervento non invasivo in cui l'individuo impara ad autoregolare l'HRV a riposo, il quale ha il vantaggio di essere uno strumento ecologico, economico (anche in termini di tempo) e fruibile da molte persone, grazie anche alla convenienza dei dispositivi indossabili, come i fitness tracker e gli smartwatch (Goessl et al., 2017). Oltre a promuovere una maggiore consapevolezza di sé (Kim et al., 2015), l'HRV biofeedback potrebbe consentire alle persone di regolare il loro funzionamento fisiologico, ad esempio attraverso l'addestramento alla respirazione, contribuendo così al rilassamento. Alla luce dei promettenti risultati presenti in letteratura, sarebbe importante che ulteriori studi esaminassero l'HRV biofeedback come intervento aggiuntivo in combinazione ad altri trattamenti terapeutici empiricamente validati (Goessl et al., 2017). Nella maggior parte della pratica e della ricerca clinica vi è un uso molto limitato delle misurazioni fisiologiche (Bauer et al., 2013), eppure la capacità di misurare i fattori di vulnerabilità a diverse condizioni psicopatologiche mediante test psicofisiologici potrebbe avere importanti implicazioni per la pratica clinica e permettere dunque di attuare programmi di prevenzione per gli individui considerati a rischio. Futuri studi dovrebbero indagare ancora più approfonditamente la relazione tra indici fisiologici (come l'HRV) e le modificazioni (centrali, autonome, somato-motorie ed ormonali) che avvengono nei diversi disturbi mentali, al fine di chiarire se la misurazione di tali indici possa essere utilizzata in un'ottica di individuazione precoce di vulnerabilità alle diverse condizioni psicopatologiche.

In linea con le nostre ipotesi, è emersa una relazione negativa tra i sintomi depressivi e i livelli di resilienza ($p < 0.05$), per cui maggiori livelli di resilienza si associano ad una minor gravità dei sintomi depressivi e viceversa. Questo risultato conferma ed estende il campo delle ricerche che in letteratura ha studiato questa relazione. Coerentemente con questo risultato, uno studio che ha indagato il legame tra resilienza, stress, ansia e depressione relati al Covid-19 in un campione di operatori sanitari, ha mostrato come i punteggi ai questionari sulla resilienza fossero inversamente correlati con l'ansia

generalizzata e i sintomi depressivi (Barzilay et al., 2020). Anche un altro studio ha mostrato che i livelli di resilienza correlano negativamente con i sintomi depressivi nelle donne in trattamento per il cancro al seno. Questo risultato suggerisce che, livelli più elevati di resilienza possano costituire un fattore protettivo dalla sofferenza emotiva di individui che stanno affrontando un significativo evento stressante come una diagnosi di cancro (Ristevska-Dimitrovska et al., 2015). Ulteriori studi in questo ambito, dovrebbero indagare se elevati livelli di resilienza possano rappresentare una protezione a lungo termine dai disturbi depressivi e altre condizioni psicopatologiche.

I risultati del presente studio devono essere interpretati alla luce di alcuni importanti limiti. In primo luogo, a causa dell'emergenza sanitaria da Covid-19, l'HRV a riposo è stata misurata a distanza. Questo tipo di procedura non ha consentito di monitorare eventuali variabili contestuali che invece sarebbero state controllate in laboratorio. Inoltre, nonostante l'applicazione per registrare l'HRV a distanza sia stata validata e fornisca misurazioni affidabili (Plews et al., 2017; Holmes et al., 2020), potrebbe essere meno accurata rispetto all'elettrocardiogramma misurato attraverso elettrodi di superficie. Futuri studi che ambissero a replicare o approfondire questi risultati dovrebbero farlo in un contesto maggiormente controllato (come il laboratorio) e tramite l'utilizzo di elettrodi di superficie per la registrazione dell'elettrocardiogramma. Infine, è necessario sottolineare che il nostro campione era composto maggiormente da donne. Pertanto, sarebbe auspicabile replicare lo studio con un maggior numero di soggetti maschi affinché i risultati siano maggiormente applicabili alla popolazione generale.

In conclusione, i risultati ottenuti nel presente studio evidenziano il ruolo della resilienza come possibile fattore di protezione per lo sviluppo di condizioni psicopatologiche. La resilienza svolgerebbe quindi un ruolo prioritario nei soggetti a rischio, costituendo una risorsa positiva per l'individuo, su cui è possibile intervenire in un contesto clinico al fine di prevenire la comparsa di diverse condizioni disadattive. Come sottolineato dal documento "Health at a Glance: Europe 2022: State of Health in the EU Cycle" (OECD/European Union, 2022), è fondamentale promuovere una migliore prevenzione e un trattamento

efficace dei disturbi mentali, affrontare le sfide legate alla salute mentale nel contesto post-pandemico, oltre che rafforzare la capacità di risposta dei sistemi sanitari attraverso interventi mirati.

BIBLIOGRAFIA

- Abad-Tortosa, D., Alacreu-Crespo, A., Costa, R., Salvador, A., & Serrano, M. Á. (2017). Sex differences in autonomic response and situational appraisal of a competitive situation in young adults. *Biological Psychology*, *126*, 61–70. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2017.04.008>
- Alacreu-Crespo, A., Costa, R., Abad-Tortosa, D., Salvador, A., & Serrano, M. Á. (2018). Good decision-making is associated with an adaptive cardiovascular response to social competitive stress. *Stress*, *21*(6), 528–537. <https://doi.org/10.1080/10253890.2018.1483329>
- Aldao, A., & Nolen-Hoeksema, S. (2010). Specificity of cognitive emotion regulation strategies: A transdiagnostic examination. *Behaviour Research and Therapy*, *48*(10), 974–983. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2010.06.002>
- American Psychiatric Association (APA). (2013). Major Depressive Disorder, DSM-5.
- Appelhans, B. M., & Luecken, L. J. (2006). Heart Rate Variability as an Index of Regulated Emotional Responding. *Review of General Psychology*, *10*(3), 229–240. <https://doi.org/10.1037/1089-2680.10.3.229>
- Barrett, D. H., Boyle, C. A., Decoufle, P., DeStefano, F., Devine, O. J., Morris, R. D., Scally, M. J., Stroup, N. E., Wettrhall, S. F., & Worth, R. M. (1988). Health Status of Vietnam Veterans. *JAMA*, *259*(18), 2701. <https://doi.org/10.1001/jama.1988.03720180027028>
- Barzilay, R., Moore, T. M., Greenberg, D. M., DiDomenico, G. E., Brown, L. A., White, L. K., Gur, R. C., & Gur, R. E. (2020). Resilience, COVID-19-related stress, anxiety and depression during the pandemic in a large population enriched for healthcare providers. *Translational Psychiatry*, *10*(1), 1–8. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-00982-4>
- Bauer, M. R., Ruef, A. M., Pineles, S. L., Japuntich, S. J., Macklin, M. L., Lasko, N. B., & Orr, S. P. (2013). Psychophysiological assessment of PTSD: A potential research domain criteria construct. *Psychological Assessment*, *25*(3), 1037–1043. <https://doi.org/10.1037/a0033432>
- Beck, A. T. (1967). *Depression: clinical, experimental, and theoretical aspects*. Hoeber Medical Division, Harper & Row.
- Beck, A. T. (1979). *Cognitive therapy of depression*. Guilford Press.
- Beck, A. T. (2008). The Evolution of the Cognitive Model of Depression and Its Neurobiological Correlates. *American Journal of Psychiatry*, *165*(8), 969–977.

- <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.08050721>
- Beck, A. T., & Bredemeier, K. (2016). A unified model of depression: Integrating clinical, cognitive, biological, and evolutionary perspectives. *Clinical Psychological Science*, 4(4), 596–619. <https://doi.org/10.1177/2167702616628523>
- Beck, A. T., Steer, R. A., & Brown, G. (1996). Beck Depression Inventory–II. *Psychological Assessment*. <https://doi.org/10.1037/t00742-000>
- Benarroch, E. E. (1993). The Central Autonomic Network: Functional Organization, Dysfunction, and Perspective. *Mayo Clinic Proceedings*, 68(10), 988–1001. [https://doi.org/10.1016/s0025-6196\(12\)62272-1](https://doi.org/10.1016/s0025-6196(12)62272-1)
- Billman, G. E. (2020). Homeostasis: the Underappreciated and Far Too Often Ignored Central Organizing Principle of Physiology. *Frontiers in Physiology*, 11(200). National Library of Medicine. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00200>
- Bonanno, G. A., & Mancini, A. D. (2008). The Human Capacity to Thrive in the Face of Potential Trauma. *PEDIATRICS*, 121(2), 369–375. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-1648>
- Cairney, J., Boyle, M., Offord, D. R., & Racine, Y. (2003). Stress, social support and depression in single and married mothers. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 38(8), 442–449. <https://doi.org/10.1007/s00127-003-0661-0>
- Callegari, C., Bertù, L., Lucano, M., Ielmini, M., Braggio, E., & Vender, S. (2016). Reliability and validity of the Italian version of the 14-item Resilience Scale. *Psychology Research and Behavior Management*, Volume 9, 277–284. <https://doi.org/10.2147/prbm.s115657>
- Campbell-Sills, L., Barlow, D. H., Brown, T. A., & Hofmann, S. G. (2006). Acceptability and suppression of negative emotion in anxiety and mood disorders. *Emotion*, 6(4), 587–595. <https://doi.org/10.1037/1528-3542.6.4.587>
- 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. (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>
- Daley, S. E., Hammen, C., Burge, D., Davila, J., Paley, B., Lindberg, N., & Herzberg, D. S. (1997). Predictors of the generation of episodic stress: A longitudinal study of

- late adolescent women. *Journal of Abnormal Psychology*, 106(2), 251–259. <https://doi.org/10.1037/0021-843x.106.2.251>
- Dell'Acqua, C., Dal Bò, E., Messerotti Benvenuti, S., & Palomba, D. (2020). 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>
- Electrophysiology, T. F. of the E. S. (1996). Heart Rate Variability. *Circulation*, 93(5), 1043–1065. <https://doi.org/10.1161/01.cir.93.5.1043>
- Garnefski, N., & Kraaij, V. (2006). Relationships between cognitive emotion regulation strategies and depressive symptoms: A comparative study of five specific samples. *Personality and Individual Differences*, 40(8), 1659–1669. <https://doi.org/10.1016/j.paid.2005.12.009>
- Garnefski, N., & Kraaij, V. (2007). The Cognitive Emotion Regulation Questionnaire. *European Journal of Psychological Assessment*, 23(3), 141–149. <https://doi.org/10.1027/1015-5759.23.3.141>
- Ghisi, M., Montano, A., Ezio Sanavio, & Sica, C. (2006). *Beck Depression Inventory-Second Edition. Adattamento italiano: Manuale*. 1–79.
- Goessl, V. C., Curtiss, J. E., & Hofmann, S. G. (2017). The effect of heart rate variability biofeedback training on stress and anxiety: a meta-analysis. *Psychological Medicine*, 47(15), 2578–2586. <https://doi.org/10.1017/s0033291717001003>
- Gorman, J. M., & Sloan, R. P. (2000). Heart rate variability in depressive and anxiety disorders. *American Heart Journal*, 140(4), S77–S83. <https://doi.org/10.1067/mhj.2000.109981>
- Gross, J. J., & John, O. P. (2003). Individual differences in two emotion regulation processes: Implications for affect, relationships, and well-being. *Journal of Personality and Social Psychology*, 85(2), 348–362. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.85.2.348>
- Hammen, C. (1991). Generation of stress in the course of unipolar depression. *Journal of Abnormal Psychology*, 100(4), 555–561. <https://doi.org/10.1037/0021-843x.100.4.555>
- Hammen, C. (2005). Stress and Depression. *Annual Review of Clinical Psychology*, 1(1), 293–319. <https://doi.org/10.1146/annurev.clinpsy.1.102803.143938>
- Hammen, C., & Brennan, P. A. (2002). Interpersonal dysfunction in depressed women: impairments independent of depressive symptoms. *Journal of Affective*

- Disorders*, 72(2), 145–156. [https://doi.org/10.1016/s0165-0327\(01\)00455-4](https://doi.org/10.1016/s0165-0327(01)00455-4)
- Herrman, H., Stewart, D. E., Diaz-Granados, N., Berger, E. L., Jackson, B., & Yuen, T. (2011). What is resilience? *The Canadian Journal of Psychiatry*, 56(5), 258–265. <https://doi.org/10.1177/070674371105600504>
- Holmes, C. J., Fedewa, M. V., Winchester, L. J., MacDonald, H. V., Wind, S. A., & Esco, M. R. (2020). Validity of Smartphone Heart Rate Variability Pre- and Post-Resistance Exercise. *Sensors*, 20(20), 5738. <https://doi.org/10.3390/s20205738>
- Joormann, J., & Gotlib, I. H. (2010). Emotion regulation in depression: Relation to cognitive inhibition. *Cognition & Emotion*, 24(2), 281–298. <https://doi.org/10.1080/02699930903407948>
- Kendler, K. S., Gardner, C. O., & Prescott, C. A. (2003). Personality and the experience of environmental adversity. *Psychological Medicine*, 33(7), 1193–1202. <https://doi.org/10.1017/s0033291703008298>
- Kendler, K. S., & Karkowski-Shuman, L. (1997). Stressful life events and genetic liability to major depression: genetic control of exposure to the environment? *Psychological Medicine*, 27(3), 539–547. <https://doi.org/10.1017/s0033291797004716>
- Kessler, R. C. (1995). Posttraumatic Stress Disorder in the National Comorbidity Survey. *Archives of General Psychiatry*, 52(12), 1048. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1995.03950240066012>
- Kim, S., Rath, J. F., McCraty, R., Zemon, V., Cavallo, M. M., & Foley, F. W. (2015). Heart Rate Variability Biofeedback, Self-Regulation, and Severe Brain Injury. *Biofeedback*, 43(1), 6–14. <https://doi.org/10.5298/1081-5937-43.1.10>
- Klein, D. N., Shankman, S. A., Lewinsohn, P. M., & Seeley, J. R. (2009). Subthreshold Depressive Disorder in Adolescents: Predictors of Escalation to Full-Syndrome Depressive Disorders. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 48(7), 703–710. <https://doi.org/10.1097/chi.0b013e3181a56606>
- Koolhaas, J. M., Bartolomucci, A., Buwalda, B., de Boer, S. F., Flügge, G., Korte, S. M., Meerlo, P., Murison, R., Olivier, B., Palanza, P., Richter-Levin, G., Sgoifo, A., Steimer, T., Stiedl, O., van Dijk, G., Wöhr, M., & Fuchs, E. (2011). Stress revisited: A critical evaluation of the stress concept. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 35(5), 1291–1301. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.02.003>
- Kring, A. M. (2017). *Psicologia clinica / Ann M. Kring ... [Et al.] (5. ed. italiana condotta*

sulla 13 ed. americana). Zanichelli.

- Marmar, C. R., Schlenger, W., Henn-Haase, C., Qian, M., Purchia, E., Li, M., Corry, N., Williams, C. S., Ho, C.-L., Horesh, D., Karstoft, K.-I., Shalev, A., & Kulka, R. A. (2015). Course of Posttraumatic Stress Disorder 40 Years After the Vietnam War. *JAMA Psychiatry*, 72(9), 875. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.0803>
- 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)
- McEwen, B. S. (2004). Protection and damage from acute and chronic stress: allostasis and allostatic overload and relevance to the pathophysiology of psychiatric disorders. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1032(1), 1-7. <https://doi.org/10.1196/annals.1314.001>
- McEwen, B. S., & Gianaros, P. J. (2010). Central role of the brain in stress and adaptation: Links to socioeconomic status, health, and disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1186(1), 190–222. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.05331.x>
- Meerlo, P., Sgoifo, A., De Boer, S. F., & Koolhaas, J. M. (1999). Long-lasting consequences of a social conflict in rats: Behavior during the interaction predicts subsequent changes in daily rhythms of heart rate, temperature, and activity. *Behavioral Neuroscience*, 113(6), 1283–1290. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.113.6.1283>
- Moretta, T., & Patron, E. (in stampa). *I biosegnali in psicofisiologia clinica*. 1–30.
- Moretta, T., & Messerotti Benvenuti, S. (2022). Early indicators of vulnerability to depression: The role of rumination and heart rate variability. *Journal of Affective Disorders*, 312, 217–224. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.06.049>
- Munoz, M. L., van Roon, A., Riese, H., Thio, C., Oostenbroek, E., Westrik, I., de Geus, E. J. C., Gansevoort, R., Lefrandt, J., Nolte, I. M., & Snieder, H. (2015). Validity of (Ultra-)Short Recordings for Heart Rate Variability Measurements. *PLOS ONE*, 10(9), e0138921. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0138921>
- Murray, C., Lopez, A. D., & Organization, W. H. (1996). *The Global Burden of Disease: A comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries,*

- and risk factors in 1990 and projected to 2020: summary. World Health Organization.
- Nasso, S., Vanderhasselt, M.-A., Demeyer, I., & De Raedt, R. (2019). Autonomic regulation in response to stress: The influence of anticipatory emotion regulation strategies and trait rumination. *Emotion*, 19(3), 443–454. <https://doi.org/10.1037/emo0000448>
- Nolen-Hoeksema, S. (2000). The role of rumination in depressive disorders and mixed anxiety/depressive symptoms. *Journal of Abnormal Psychology*, 109(3), 504–511. <https://doi.org/10.1037/0021-843x.109.3.504>
- 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>
- OECD/European Union. (2022). *Health at a Glance: Europe 2022: State of Health in the EU Cycle*. OECD Publishing, Paris. <https://doi.org/10.1787/507433b0-en>
- Organization, W. H. (2017). *Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates*. www.who.int; World Health Organization, 48(1),1–24. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD>
- Paykel, E. S. (2003). Life events and affective disorders. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 108, 61–66. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0447.108.s418.13.x>
- Paykel E. S., & Cooper, Z. (1992). Life events and social stress. In *Handbook of affective disorders*. 2nd edn. (ed. Paykel, E. S.).149-170. Churchill Livingstone: Edinburgh.
- Pennisi, P., & Sarlo, M. (1998). *Indici elettrofisiologici in psicologia*. 1-114. CLEUP.
- Perna, G., Riva, A., Defillo, A., Sangiorgio, E., Nobile, M., & Caldirola, D. (2020). Heart rate variability: Can it serve as a marker of mental health resilience?: Special Section on “Translational and Neuroscience Studies in Affective Disorders” Section Editor, Maria Nobile MD, PhD. *Journal of Affective Disorders*, 263, 754–761. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.10.017>
- Pieper, S., & Brosschot, J. F. (2005). Prolonged stress-related cardiovascular activation: Is there any? *Annals of Behavioral Medicine*, 30(2), 91–103. https://doi.org/10.1207/s15324796abm3002_1
- Plews, D. J., Scott, B., Altini, M., Wood, M., Kilding, A. E., & Laursen, P. B. (2017). Comparison of Heart-Rate-Variability Recording With Smartphone Photoplethysmography, Polar H7 Chest Strap, and Electrocardiography. *International Journal of Sports Physiology and Performance*, 12(10), 1324–

1328. <https://doi.org/10.1123/ijsspp.2016-0668>
- Porges, S. W. (1991). Vagal tone: An autonomic mediator of affect. *Cambridge University Press EBooks*, 111–128. <https://doi.org/10.1017/cbo9780511663963.007>
- Porges, S. W. (1992). Vagal Tone: A Physiologic Marker of Stress Vulnerability. *Pediatrics*, 90(3), 498–504. <https://doi.org/10.1542/peds.90.3.498>
- Pulopulos, M. M., Vanderhasselt, M.-A., & De Raedt, R. (2018). Association between changes in heart rate variability during the anticipation of a stressful situation and the stress-induced cortisol response. *Psychoneuroendocrinology*, 94, 63–71. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.05.004>
- Richards, J. E., & Casey, B. J. (1992). Development of sustained visual attention in the human infant In Campbell BA, Hayne H, & Richardson R (Eds.), *Attention and information processing in infants and adults: Perspectives from human and animal research* (pp. 20–30).
- Ristevska-Dimitrovska, G., Stefanovski, P., Smichkoska, S., Raleva, M., & Dejanova, B. (2015). Depression and Resilience in Breast Cancer Patients. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 3(4), 661–665. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2015.119>
- 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>
- Saul, J. (1990). Beat-To-Beat Variations of Heart Rate Reflect Modulation of Cardiac Autonomic Outflow. *Physiology*, 5(1), 32–37. <https://doi.org/10.1152/physiologyonline.1990.5.1.32>
- Sgoifo, A., Carnevali, L., Pico Alfonso, M. de los A., & Amore, M. (2015). Autonomic dysfunction and heart rate variability in depression. *Stress*, 18(3), 343–352. <https://doi.org/10.3109/10253890.2015.1045868>
- Sheline, Y. I., Barch, D. M., Donnelly, J. M., Ollinger, J. M., Snyder, A. Z., & Mintun, M. A. (2001). Increased amygdala response to masked emotional faces in depressed subjects resolves with antidepressant treatment: an fMRI study. *Biological Psychiatry*, 50(9), 651–658. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(01\)01263-x](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(01)01263-x)
- Solomon, D. A., Keller, M. B., Leon, A. C., Mueller, T. I., Lavori, P. W., Shea, M. T., & Endicott, J. (2000). *Multiple recurrences of major depressive disorder*. *American*

- Journal of Psychiatry*. 157(2), 229–233. *American Journal of Psychiatry*.
- Southwick, S. M., Vythilingam, M., & Charney, D. S. (2005). The Psychobiology of Depression and Resilience to Stress: Implications for Prevention and Treatment. *Annual Review of Clinical Psychology*, 1(1), 255–291. <https://doi.org/10.1146/annurev.clinpsy.1.102803.143948>
- 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>
- Taylor, R. (1990). Interpretation of the Correlation Coefficient: A Basic Review. *Journal of Diagnostic Medical Sonography*, 6(1), 35–39. <https://doi.org/10.1177/875647939000600106>
- 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., Smith, M., Rossy, L. A., Sollers, J. J., & Friedman, B. H. (1998). Heart period variability and depressive symptoms: gender differences. *Biological Psychiatry*, 44(4), 304–306. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(98\)00008-0](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(98)00008-0)
- Vos, T., Lim, S. S., Abbafati, C., Abbas, K. M., Abbasi, M., Abbasifard, M., Abbasi-Kangevari, M., Abbastabar, H., Abd-Allah, F., Abdelalim, A., Abdollahi, M., Abdollahpour, I., Abolhassani, H., Aboyans, V., Abrams, E. M., Abreu, L. G., Abrigo, M. R. M., Abu-Raddad, L. J., Abushouk, A. I., & Acebedo, A. (2020). Global Burden of 369 Diseases and Injuries in 204 Countries and territories, 1990–2019: a Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study

2019. *The Lancet*, 396(10258), 1204–1222. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30925-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30925-9)
- Wagnild, G. (2009). A Review of the Resilience Scale. *Journal of Nursing Measurement*, 17(2), 105–113. <https://doi.org/10.1891/1061-3749.17.2.105>
- Walker, F. R., Pflingst, K., Carnevali, L., Sgoifo, A., & Nalivaiko, E. (2017). In the search for integrative biomarker of resilience to psychological stress. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 74, 310–320. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.05.003>
- Wood, G. E., L. Trevor Young, Reagan, L. P., Chen, B., & McEwen, B. S. (2004). Stress-induced structural remodeling in hippocampus: Prevention by lithium treatment. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(11), 3973–3978. <https://doi.org/10.1073/pnas.0400208101>
- Zubin, J., & Spring, B. (1977). Vulnerability: A new view of schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, 86(2), 103–126. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.86.2.103>