



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia Generale

Corso di laurea in Neuroscienze e Riabilitazione Neuropsicologica

Tesi di laurea Magistrale

**Variabilità della frequenza cardiaca e ruminazione:
due possibili fattori di vulnerabilità per la depressione**

**Heart rate variability and rumination:
two potential vulnerability factors for depression**

Relatore

Prof. Simone Messerotti Benvenuti

Correlatrice:

Dott.ssa Carola Dell'Acqua

Laureanda: Ginevra Di Quirico

Matricola: 1234219

Anno Accademico 2021/2022

INDICE

Riassunto.....	4
-----------------------	----------

PARTE PRIMA

Capitolo 1. Depressione e familiarità per la depressione

1.1 Definizione e classificazione del disturbo depressivo maggiore	6
1.1.1 Epidemiologia, esordio, decorso e trattamento	7
1.1.2 Caratteristiche cliniche.....	1
1.2 Rischio di depressione: la familiarità.....	15
1.2.1 Endofenotipi della depressione	16
1.3 La ruminazione depressiva come fattore di vulnerabilità	20

Capitolo 2. Fattori psicofisiologici associati al rischio di depressione

2.1 La variabilità della frequenza cardiaca	23
2.1.1 Cuore, sistema nervoso autonomo e frequenza cardiaca	23
2.1.2 Definizione e misurazione dell'HRV	26
2.1.3 Influenza dell'HRV nelle dimensioni cognitivo-emozionali	31
2.2 La variabilità della frequenza cardiaca e rischio di depressione.....	34
2.3 La variabilità della frequenza cardiaca e la ruminazione.....	38

PARTE SECONDA

Capitolo 3: La ricerca

3.1 Introduzione e ipotesi dello studio	41
3.2 Partecipanti.....	43
3.3 Strumenti.....	44
3.4 Registrazione della frequenza cardiaca.....	45
3.5 Riduzione e analisi dei dati HRV	45
3.6 Analisi statistiche	46
3.7 Risultati	47
3.8 Discussione e conclusioni	49

Fonti bibliografiche	53
-----------------------------------	-----------

RIASSUNTO

Presupposti dello studio: Il disturbo depressivo maggiore è uno dei disturbi mentali più comuni e invalidanti al mondo. È caratterizzato da un insieme di alterazioni che si esprimono nelle risposte emozionali, cognitive e fisiologiche le quali ostacolano il normale funzionamento della vita della persona. Di conseguenza, l'identificazione precoce di fattori che aumentano il rischio di depressione è di fondamentale importanza. In letteratura, è stata riscontrata un'associazione tra sintomi depressivi e riduzioni della variabilità della frequenza cardiaca (HRV), una misura psicofisiologica del bilanciamento autonomo legata ai processi di regolazione emozionale e processi cognitivi. Inoltre, gli individui con depressione tendono ad utilizzare abitualmente la ruminazione, una modalità di pensiero rigido focalizzato su informazioni spiacevoli e sulle loro conseguenze. La ruminazione e la HRV, nonché la loro interazione, potrebbero contribuire alla vulnerabilità di depressione in persone a rischio di sviluppare il disturbo. Dato che avere un familiare di primo grado con una storia di depressione rappresenta uno dei fattori di rischio più affidabili per lo sviluppo della depressione, un approccio ampiamente utilizzato è quello di studiare gli individui con familiarità per il disturbo.

Scopo dello studio: L'obiettivo del presente studio era quello di indagare se elevati livelli di ruminazione e ridotti valori di HRV potessero rappresentare potenziali indicatori precoci di vulnerabilità per depressione maggiore in individui con familiarità per il disturbo.

Materiali e metodo: Sono stati reclutati 25 partecipanti con familiarità per la depressione e 25 partecipanti di controllo. Lo studio è stato condotto interamente da remoto a causa delle restrizioni applicate durante la pandemia da COVID-19. L'HRV nel dominio del tempo (rMSSD), è stata registrata attraverso un'applicazione per *smartphone* che misura il segnale cardiaco tramite la pletismografia. Le misure sulla ruminazione sono state invece rilevate con questionari *self-report*.

Risultati e conclusioni: Gli individui con familiarità hanno presentato una riduzione della variabilità della frequenza cardiaca e livelli più elevati di ruminazione rispetto ai controlli. Tuttavia, non è stata osservata un'interazione tra ruminazione e HRV. Questi risultati suggeriscono che un'elevata ruminazione e una ridotta HRV possono rappresentare indicatori precoci di vulnerabilità alla depressione. Infine, i risultati possono essere utili per l'attuazione di programmi di prevenzione volti a ridurre la tendenza a utilizzare la ruminazione e ad aumentare l'HRV in soggetti a rischio di depressione.

Parole chiave: HRV, ruminazione, familiarità per la depressione, indicatori precoci della depressione.

PARTE PRIMA

CAPITOLO 1

DEPRESSIONE E FAMILIARITÀ PER LA DEPRESSIONE

1.1 Definizione e classificazione del disturbo depressivo maggiore

Il disturbo depressivo maggiore (DDM) è un disturbo dell'umore, caratterizzato da uno stato persistente di tristezza e/o perdita di interesse per le attività precedentemente ritenute gratificanti (Kessler, 2012; LeMoult & Gotlib, 2019). Spesso si accompagna a irritabilità, senso di vuoto, sintomi di natura cognitiva e somatica. Questi sintomi risultano clinicamente significativi quando causano disagio nell'individuo influenzando negativamente sul suo funzionamento sociale, affettivo e lavorativo (DSM-5, 2013). L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), afferma che il disturbo depressivo maggiore colpisce 322 milioni di persone e si configura come una delle principali cause di disabilità nel mondo (OMS, 2017). Inoltre, la depressione è stata associata a un enorme costo economico a causa della perdita di produttività nel lavoro (Wang et al., 2003). Di conseguenza, il Patto europeo per la salute e il benessere mentale ha evidenziato l'importanza della prevenzione e della diagnosi precoce della depressione (Commissione europea di Bruxelles 2008, 2014).

Nella quinta ed ultima edizione del Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali (DSM-5, 2013), curato dall'Associazione americana di psichiatria, il capitolo sui disturbi depressivi racchiude sei tipologie di disturbi dell'umore. Il disturbo depressivo maggiore, la condizione prototipica dei disturbi depressivi, si caratterizza per la presenza di sintomi quali l'umore depresso e/o la perdita di interesse o piacere per almeno due settimane, ma generalmente si protrae anche per periodi più lunghi e tende ad avere un andamento ricorrente.

La classificazione del disturbo è basata sulla frequenza degli episodi che possono essere singoli o ricorrenti. Ulteriori specificazioni possono riguardare il livello di gravità (distinta in lieve, moderata e grave), lo status di remissione (parziale o totale) e la presenza di caratteristiche psicotiche. Per quanto riguarda la diagnosi differenziale, il disturbo depressivo maggiore non va confuso con la normale tristezza che è meno intensa, transitoria e non compromette il normale funzionamento dell'individuo. Si distingue, inoltre, dai sentimenti di demoralizzazione (dove le compromissioni sulle percezioni del piacere riguardano soprattutto quello anticipatorio) e da disturbi psicologici come schizofrenia, disturbo bipolare ed altri disturbi affettivi (DSM-5, 2013).

1.1.1 Epidemiologia, esordio, decorso e trattamento

I dati rilasciati dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), attestano che 322 milioni di persone sono affette da depressione maggiore, valore che corrisponde al 4,4% di tutta la popolazione mondiale. In Italia, i tassi di prevalenza sono più alti; le stime basate sui dati dell'Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT) mostrano che gli individui che soffrono di depressione maggiore sono 2,8 milioni e rappresentano circa il 5,4% della popolazione (ISTAT, 2018). Per quanto riguarda le differenze di sesso, le donne presentano sintomi depressivi con una frequenza che è quasi doppia rispetto agli uomini; nelle prime il disturbo si presenta con una prevalenza del 5,1% mentre negli uomini è del 3,6% (Eid et al., 2019; OMS, 2017).

Le percentuali di prevalenza variano in relazione alle aree geografiche (Figura 1.1). Nello specifico, il Sud-est asiatico con il 21% e il Pacifico occidentale con il 27% di soggetti affetti da DDM, rappresentano le regioni con le percentuali più alte. L'elevata prevalenza del disturbo in queste regioni è stata associata, non solo alla numerosità della popolazione ma anche al minor grado di sviluppo socio-economico e alla scarsa presenza di servizi e trattamenti per la depressione (OMS, 2017). I tassi di prevalenza, in relazione all'area geografica, sono in linea anche con alcuni studi epidemiologici, per esempio il *National Comorbidity Survey* e *National Survey of Family and Households*, i quali hanno rivelato che la depressione è più frequente in condizioni di povertà e bassa scolarità (Kessler et al., 2003). Una buona condizione economica familiare si è infatti rivelata un fattore di protezione per gli adolescenti con disturbo depressivo maggiore. Questo perché uno status socio-economico elevato garantisce un più facile accesso a beni e servizi utili al benessere psicofisico ed è associato a maggiori quantità di risorse interpersonali, come il supporto sociale (Zou et al, 2020).

Altre condizioni che possono rappresentare un rischio di manifestare un disturbo depressivo possono essere gli eventi di vita avversi come la morte di una persona cara, la rottura di una relazione o lo sviluppo di una malattia fisica (OMS, 2017). Il disturbo depressivo maggiore non è solo invalidante in termini di salute mentale ma rappresenta anche un enorme ostacolo sul funzionamento e sulla qualità della vita dell'individuo. Basti pensare che i dati rilasciati dal *Global Burden of Diseases, Injury and Risk Factors Study del 2015* (GBD, 2016) mostrano come la depressione sia classificata al terzo posto tra le principali cause di disabilità nel mondo e risulti responsabile del 7,5% di anni di vita persi (*Years Lived with Disability*, YLD). Inoltre, è stato osservato che il numero medio di giornate di assenza dal lavoro è tre volte superiore tra gli occupati affetti da DDM (ISTAT, 2018).

Prevalence of depressive disorders (% of population), by WHO Region

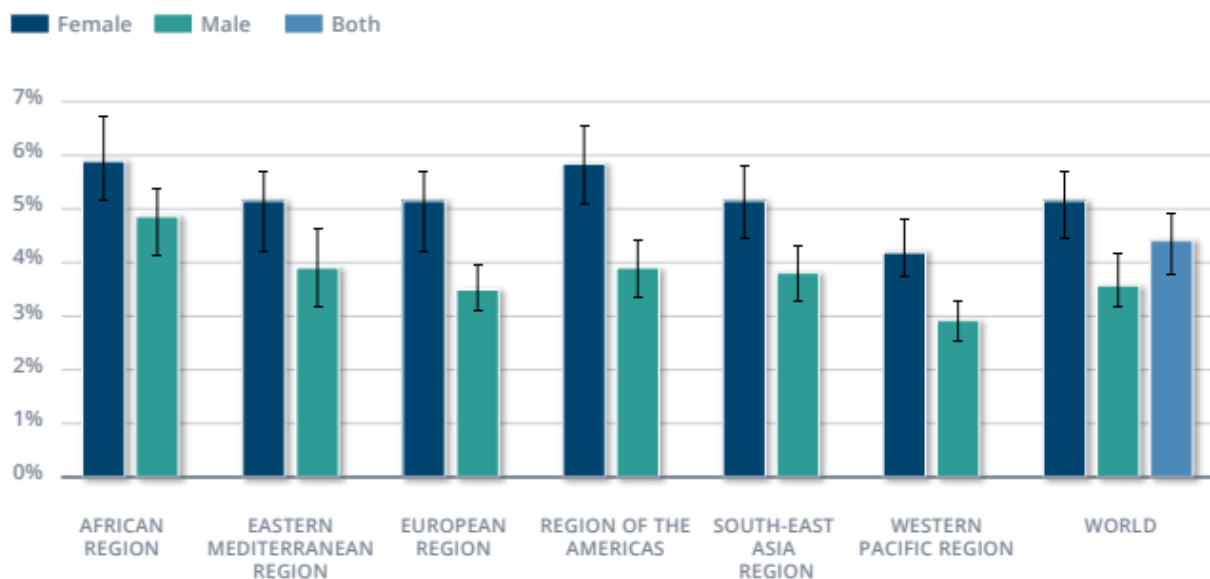


Figura 1.1. Tassi di prevalenza globale dei disturbi depressivi nel 2015, in rapporto al genere e alla posizione geografica (Tratto da: Organizzazione Mondiale della Sanità, 2017).

Per quanto riguarda l'età, si rileva un picco di prevalenza maggiore, nella fascia di età che va dai 55 ai 74 anni, con percentuali di 7,5% per le femmine e 5,5% per i maschi (Figura 1.2). Sono comunque evidenti livelli elevati di prevalenza per il disturbo anche nella fascia dei giovani che risultano più a rischio di suicidio soprattutto nelle regioni a basso-medio reddito (OMS, 2017).

Global prevalence of depressive disorders, by age and sex (%)

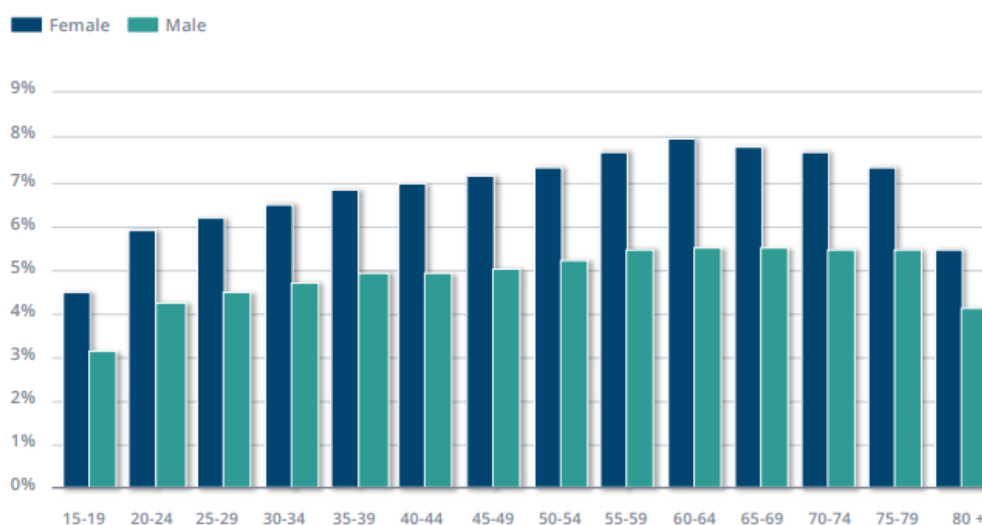


Figura 1.2. Tassi di prevalenza globale dei disturbi depressivi nel 2015, in rapporto al genere e all'età (Tratto da: Organizzazione Mondiale della Sanità, 2017).

L'esordio del primo episodio depressivo può avvenire ad ogni età (McCauley et al., 1993; Birmaher et al., 2004), sebbene nei bambini e negli adolescenti l'umore è irritabile piuttosto che depresso (Bernaras et al., 2019). Alcuni studi sulla popolazione infantile hanno rilevato tassi di prevalenza nei bambini che variavano dal 4% in Spagna (Bernaras et al., 2013), fino al 10 % in Australia (McCabe et al., 2011). Anche gli adolescenti sono un gruppo ad alto rischio per lo sviluppo della depressione, con stime che vanno dall' 8% al 20% prima dei 18 anni (Cheung & Dewa, 2006; Hankin et al., 1998; Kessler & Walters, 1998; Naicker et al., 2013). A un esordio precoce corrispondono più difficoltà in molti ambiti rispetto a quando l'esordio si verifica in età adulta (Zisook et al., 2007). Infatti, il DDM in questa fascia di età è associato sia in concomitanza che in prospettiva a una cattiva salute fisica e a un funzionamento psicosociale avverso (Aalto-Setälä et al., 2002; Thapar et al., 2012).

L'andamento del disturbo differisce da caso a caso. Ad esempio, nel 35-60% dei casi si può osservare una remissione completa mentre nel 10-17% dei pazienti il disturbo ha un decorso cronico senza recupero (Burcusa & Iacono, 2007). Le percentuali più alte si osservano quando il decorso è di tipo ricorrente. Infatti, più del 70% delle persone che sviluppano depressione, sperimentano più episodi depressivi nel corso della loro vita e la probabilità di svilupparne altri aumenta proporzionalmente rispetto al numero di episodi sperimentati (Burcusa & Iacono, 2007). Chi ha già sofferto di un episodio depressivo ha il 60% di probabilità di recidiva, mentre questa percentuale sale al 70% per chi ne ha avuti due e fino al 90% per chi ne ha sperimentati tre (Keller & Boland, 1998). Il tempo impiegato per recuperare da un episodio depressivo oscilla dai tre a sei mesi, in alcuni casi i soggetti continuano a soddisfare i criteri diagnostici per il disturbo anche a distanza di un anno dall'esordio (Kendler et al., 1997).

L'OMS afferma che i trattamenti *gold standard* utilizzati per il disturbo depressivo, sono i trattamenti psicosociali, psicologici e farmacologici in base alla gravità del disturbo. Nei casi in cui la gravità del disturbo è lieve sono consigliati programmi psicosociali. Tra i trattamenti psicologici vi sono l'attivazione comportamentale, la terapia cognitivo-comportamentale (CBT) e la psicoterapia interpersonale (IPT). La terapia farmacologica consiste in farmaci antidepressivi di cui i più utilizzati sono gli inibitori selettivi del *reuptake* di serotonina (SSRI) (OMS, 2017). Nei casi di depressione farmaco-resistente si può ricorrere all'utilizzo della terapia elettroconvulsivante (National Institute of Mental Health, NIMH, 2022)

Comorbidità

I dati del *National Comorbidity Survey Replication* dimostrano che il 45% delle persone affette da depressione ricevono più di una diagnosi (Kessler et al., 2005). Esiste una stretta relazione tra i disturbi d'ansia e il disturbo depressivo maggiore: infatti, nel 57,5% dei pazienti con depressione sono stati anche rilevati sintomi di un disturbo d'ansia. Questa comorbidità può portare a un percorso di trattamento clinico più tortuoso e a esiti avversi (Kessler et al., 2003). Le stime sui livelli di correlazione tra l'abuso di alcol e droghe e il DDM raggiungono il 44% (Miller et al., 1996). Inoltre, la depressione si può presentare in comorbidità con condizioni mediche. Circa il 20% dei pazienti ospedalizzati per sindrome coronarica acuta, infarto del miocardio e angina instabile soddisfa i criteri per la diagnosi di depressione maggiore, mentre una percentuale molto maggiore presenta sintomatologia depressiva sottosoglia (Lichtman et al., 2014).

1.1.2 Caratteristiche cliniche

Il disturbo depressivo maggiore ha una natura multidimensionale che coinvolge infatti una grande varietà di sintomi affettivi, cognitivi, somatici e psicomotori. Secondo il DSM-5, i due sintomi principali per definire il disturbo sono umore depresso e anedonia, ossia la riduzione di piacere e/o perdita di interesse in attività che prima recavano gratificazione. Oltre a questi due sintomi ritenuti centrali per la definizione del disturbo, è necessaria la presenza di almeno altri quattro dei seguenti sintomi: significativa perdita o aumento di peso, disturbi del sonno (insonnia o ipersonnia), agitazione o rallentamento psicomotorio, astenia, sentimenti di autosvalutazione e colpa, ridotta capacità di concentrazione o di prendere decisioni e, infine, pensieri ricorrenti di morte o ideazione suicidaria. La presenza di numerosi sintomi fa sì che esistano delle differenze fra i quadri sindromici del disturbo depressivo che è quindi caratterizzato da manifestazioni eterogenee (DSM-5, 2013).

Allo scopo di affrontare la complessità del disturbo depressivo, il *National Institute of Mental Health* ha lanciato l'iniziativa *Research Domain Criteria* (RDoC) con l'obiettivo di sviluppare un nuovo sistema di classificazione dei disturbi psicologici, dove l'inquadramento del disturbo, non è basato semplicemente sulla presenza o assenza di una costellazione di sintomi. Infatti, il RDoC propone una comprensione dei disturbi psicologici, grazie all'integrazione dei dati provenienti dai diversi rami delle neuroscienze contemporanee, in un'unica matrice. Il *framework* o matrice del RDoC coinvolge sei domini: Valenza negativa, Valenza positiva, Sistemi cognitivi, Sistemi dei processi sociali, Sistemi di attivazione/regolazione e Sistema sensorimotorio (Figura 1.3). All'interno di ciascun dominio sono contenuti elementi comportamentali, processi, meccanismi e risposte chiamati costrutti che vengono studiati lungo un *continuum* di funzionamento da normale a

patologico e sono analizzati impiegando diverse Unità di analisi. Le Unità di analisi utilizzate all'interno di ciascun dominio sono: geni, molecole, cellule, circuiti, fisiologia, comportamento e resoconto soggettivo. Infine, ciascuna di queste unità va analizzata nel contesto delle specifiche influenze ambientali e di sviluppo. L'obiettivo dell'RDoC è quello di fornire informazioni sui meccanismi genetici, biologici, fisiologici, affettivi, cognitivi e comportamentali che portano alla psicopatologia. Si presume che i dati provenienti dalla genetica e dalle neuroscienze cliniche siano in grado di fornire delle "firme biologiche" dei sintomi e segni clinici (NIMH, 2020).

Quindi il sistema di classificazione RDoC permette di comprendere il disturbo depressivo utilizzando un approccio integrato attraverso più unità di analisi che vanno dai geni, ai circuiti neurali, al comportamento.

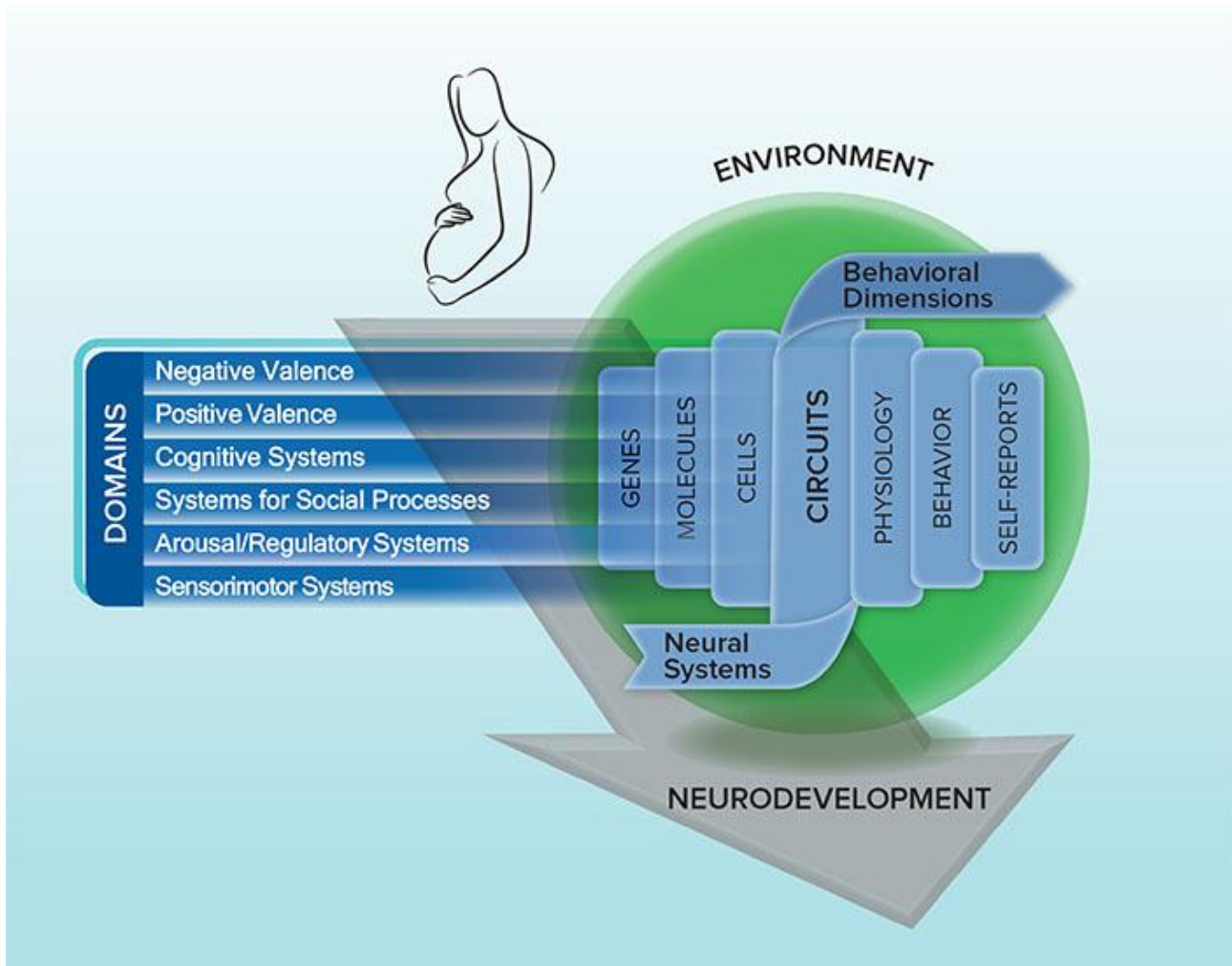


Figura 1.3. Matrice del Research Domain Criteria (RDoC) è costituito da molti elementi: i domini, le sue varie unità di analisi e le influenze dell'ambiente e dal neurosviluppo (Tratto da: www.nimh.nih.gov).

Sintomi affettivi e motivazionali. Tra i sintomi affettivi si osservano la presenza di tristezza profonda, quotidiana, e un senso di disperazione per la maggior parte del tempo. Un altro aspetto centrale è l'anedonia, ovvero l'incapacità di provare piacere o interesse soprattutto in situazioni che prima risultavano gratificanti (DSM-5, 2013). I soggetti possono sperimentare sentimenti di noia o distacco per il proprio lavoro, ridurre significativamente il loro desiderio sessuale o attuare comportamenti di ritiro sociale (Gigli et al., 2012). Utilizzando la matrice RDoC, la scarsa capacità di mantenersi motivati e di partecipare ad attività piacevoli unite alle difficoltà nel modificare il proprio comportamento in funzione dei rinforzi positivi, suggeriscono compromissioni nel sistema della ricompensa, all'interno del Sistema della Valenza positiva (Dillon et al., 2014).

Altri sintomi caratteristici sono la presenza di un forte senso di svalutazione e colpa che possono portare a compiere valutazioni irrealistiche sul se stessi, o a ruminare sugli eventi passati. Alcuni soggetti possono addirittura rimproverarsi di non riuscire più a compiere il proprio lavoro o le proprie attività con gli stessi livelli di efficienza che possedevano prima dell'esordio della depressione (Gigli et al., 2012). La messa in atto di comportamenti rimuginativi e di autocolpevolizzazione possono portare a sperimentare sentimenti di estrema sfiducia che aumentano il rischio di suicidio (Bolton et al., 2008). La presenza di tali sintomi, all'interno del sistema di analisi della matrice RDoC, è associata a un'iperattivazione del Sistema della Valenza negativa di cui fanno parte meccanismi che coinvolgono elaborazione delle minacce e costrutti di perdita (Woody & Gibb, 2015).

Sintomi cognitivi. I sintomi cognitivi sono largamente riportati negli individui con depressione. In particolare, tra i sintomi più frequenti vi sono una ridotta capacità di pensare, concentrarsi e/o prendere decisioni (DSM-5, 2013).

I modelli cognitivi della depressione sostengono che le modalità con cui gli individui elaborano e rievocano le informazioni sono centrali nello sviluppo e nel mantenimento dei sintomi depressivi. In generale, è stata osservata una preferenza nell'elaborazione di materiale spiacevole legato all'umore in tutti i domini di elaborazione delle informazioni (LeMoult & Gotlib, 2019). Nella matrice RDoC i *deficit* cognitivi rientrano nei Sistemi cognitivi, i quali comprendono vari costrutti, tra cui attenzione e memoria, i domini maggiormente colpiti dal disturbo depressivo maggiore.

Per quanto riguarda le difficoltà attentive, gli individui che presentano depressione maggiore riferiscono di non riuscire a mantenere la concentrazione per periodi di tempo prolungati e di distrarsi facilmente. L'eccessiva distraibilità può presentarsi anche nello svolgimento di compiti che non sono particolarmente impegnativi in termini di risorse cognitive. Se, invece, gli stimoli sono

giudicati rilevanti o se sono congruenti con il proprio stato affettivo, tale distraibilità tende a diminuire (Keller et al., 2019).

Le persone con depressione hanno la tendenza a occuparsi selettivamente delle informazioni negative. In particolare, informazioni che hanno valenza spiacevole catturano più facilmente l'attenzione, creando maggior interferenza nell'esecuzione del compito (Joormann, 2006; Siegle et al., 2002). Ciò è in linea con i *deficit* osservati sulle funzioni esecutive in individui con depressione, dove il controllo cognitivo *top-down* sui segnali affettivi negativi risulta poco efficiente (Disner et al., 2011; Goeleven et al., 2006; Kaiser et al., 2015).

Per quanto riguarda le alterazioni mnestiche, negli individui con depressione è stata osservata una predilezione nel richiamo di informazioni a contenuto emozionale spiacevole o umore-congruente (Mathews & MacLeod, 2005). Questo fenomeno è stato osservato nella memoria autobiografica, per cui le persone con depressione sono più rapide nel richiamo di ricordi spiacevoli e più lente nel recupero di quelli piacevoli (Gupta & Kar, 2012).

Un altro aspetto importante riguarda l'eccessiva generalizzazione, la quale può portare a scarse abilità di risoluzione di problemi, difficoltà nell'immaginazione di eventi nel futuro e una maggiore durata di episodi depressivi (Castonguay et al., 2016).

Un modello molto famoso in cui sono state concettualizzate le distorsioni cognitive e da cui molti autori si sono ispirati nel descrivere le disfunzioni cognitive osservate nella depressione, è il modello di Beck, in cui tali distorsioni, sono originate dall'attivazione di schemi. Gli schemi sono delle strutture interne, permanenti e stabili, attraverso cui il soggetto codifica le informazioni e da loro un significato personale. La depressione secondo il modello di Beck è in parte dovuta alle esperienze negative avvenute precocemente che hanno portato allo sviluppo di schemi cognitivi disadattivi caratterizzati da tematiche di fallimento, inutilità e rifiuto (Beck, 1979). L'attivazione automatica degli schemi, si organizza all'interno della triade cognitiva generando negli individui con depressione pensieri negativi, per problemi legati a se stessi spesso giudicati insormontabili, il mondo, gli altri o il proprio futuro (Clark & Beck, 2010). Solitamente il contenuto negativo dei pensieri peggiora con il peggiorare del tono dell'umore (Disner et al., 2011). Esempi di distorsioni cognitive sono:

- Il ragionamento dicotomico: tendenza a collocare le esperienze in due opposte categorie (es., perfetto o difettoso);
- L'astrazione selettiva: focalizzazione dell'attenzione sui particolari estrapolati dal loro contesto;
- Esagerazione e/o minimizzazione: errori nell'attribuzione di significato agli eventi;
- L'inferenza arbitraria: giungere ad una conclusione in assenza di prove che la sostengano;

- Le distorsioni attentive e mnestiche: preferenza per il richiamo di ricordi spiacevoli.

Secondo Beck, individui con depressione possiedono rappresentazioni interne negative su di sé e sull'ambiente e hanno la tendenza a prestare attenzione, elaborare e ricordare informazioni con valenza affettiva negativa. Inoltre, le distorsioni cognitive sono messe in atto da questi individui in modo sistematico con lo scopo di far sì che gli stimoli e informazioni ricevute dall'ambiente possano confermare le proprie convinzioni negative (triade cognitiva). Tali distorsioni per le informazioni negative instaurano dunque un circolo vizioso che contribuisce al mantenimento del disturbo depressivo (Disner et al., 2011).

Sintomi somatici. La depressione maggiore può presentarsi anche a livello somatico. I sintomi all'interno di questa categoria sono numerosi, ad esempio: astenia, mal di testa, dolori muscolari e problemi gastrointestinali. La presenza di tali sintomi sembra essere influenzata dal genere; le donne, infatti, manifestano più sintomi somatici rispetto agli uomini (Silverstein et al., 2013). Inoltre, i sintomi somatici sono comunemente osservati in soggetti con livelli di depressione più grave (de Jonge et al., 2007)

Non è raro che si presentino alterazioni del ritmo sonno-veglia con aumento (ipersonnia) o diminuzione del sonno notturno (insonnia). Anche le variazioni nelle abitudini alimentari sono molto comuni: i soggetti potrebbero fare fatica a nutrirsi a causa del poco appetito, oppure al contrario, sviluppare iperfagia (Kapfhammer, 2006). Di solito, l'aumento o la perdita di peso significativi sono presenti quando le alterazioni nei comportamenti alimentari risultano gravi (Gigli et al., 2012). Infine, è stato dimostrato che la depressione aumenta successivamente il rischio di morbilità cardiovascolare, ictus, diabete e obesità. Queste conseguenze somatiche potrebbero essere in parte dovute a disregolazioni metaboliche, immuno-infiammatorie, neurovegetative e neuroendocrine (Penninx et al., 2013).

Alcuni sintomi somatici come alterazioni del sonno, dell'alimentazione e del desiderio sessuale, sono state associate al dominio denominato Sistemi di attivazione/regolazione del RDoC (Ahmed et al., 2018).

Sintomi psicomotori. Le alterazioni psicomotorie possono manifestarsi come agitazione o ritardo e devono essere evidenti tanto da poter essere osservati da altri. Nella matrice RDoC rientrano nel dominio che è stato aggiunto solo di recente, definito Sistema sensorimotorio (NIMH, 2019). Il rallentamento psicomotorio è il sintomo più riscontrato, può portare fino all'irrigidimento della mimica facciale, facendo risultare il viso inespressivo, e ad una riduzione dei movimenti spontanei ostacolando la deambulazione. Sono molto comuni anche i disturbi del linguaggio che risulta

frammentato, laconico, ridotto nel contenuto e nella forma. Infine, il rallentamento è presente anche sul piano ideativo dove il soggetto riporta lentezza e vuoto mentale (Gigli et al., 2012).

1.2 Rischio di depressione: la familiarità

Lo studio degli endofenotipi fornisce un importante contributo alla comprensione delle basi genetiche dei disturbi mentali. Gli endofenotipi sono dei fenotipi o marcatori biologici misurabili ed ereditabili, associati con il rischio genetico ma indipendenti dalle manifestazioni cliniche di un disturbo (Gottesman & Gould, 2003).

Gli endofenotipi possono essere di diversa natura: neurofisiologica, biochimica, endocrinologica, neuroanatomica, cognitiva. La loro valutazione si basa sui seguenti criteri (Gottesman & Gould, 2003):

1. L'endofenotipo è associato con la malattia nella popolazione.
2. L'endofenotipo è ereditabile.
3. L'endofenotipo è indipendente dallo stato, cioè è presente anche negli individui privi di sintomi.
4. L'endofenotipo trovato nei membri della famiglia affetti dalla patologia è trovato anche nei membri non affetti della stessa famiglia ad un tasso più alto rispetto alla popolazione generale.

Gli studi basati sulla famiglia, i quali prendono in esame i figli privi di sintomi di genitori con una storia di depressione, rappresentano uno degli approcci più utili nello studiare gli endofenotipi di un disturbo mentale. Ciò consente di individuare gli indicatori precoci di vulnerabilità e i potenziali meccanismi alla base della trasmissione intergenerazionale della depressione. Questi studi, insieme a quelli sui gemelli e sull'adozione forniscono dati convincenti di un contributo genetico nello sviluppo della depressione (Jesulola et al., 2018). L'ereditabilità della depressione è stata stimata tra il 31 e il 42% (Sullivan et al., 2000) e sale al 70% nelle popolazioni con depressione grave (Uher, 2014). È stato osservato che il rischio di DDM è due volte maggiore nei parenti di primo grado di pazienti con depressione rispetto ai gruppi di controllo.

Alcuni studi su bambini e adolescenti con familiarità per il disturbo depressivo maggiore hanno mostrato che la depressione materna è associata a un esordio precoce e a un decorso più grave del disturbo. Inoltre, questa popolazione ha un rischio tre volte superiore di esordio rispetto ai coetanei senza familiarità con il disturbo depressivo (Weissman et al., 2005). Le prime ricerche

sull'ereditabilità si sono concentrate sugli effetti di specifici polimorfismi dei geni candidati per la depressione. Caspi e colleghi (2003) osservarono che individui in cui era presente la variante genetica corta della regione polimorfica legata al trasportatore della serotonina (5-HTTLPR), sperimentavano livelli più elevati di depressione e rischio di suicidio a seguito di fattori di vita stressanti. Alle varianti del fattore neurotrofico BDNF sono state collegate anomalie strutturali e funzionali nell'ippocampo (Egan et al., 2003) e strategie di ruminazione in ragazze con madri depresse (Beevers et al., 2009; Hilt et al., 2007; Juhasz et al., 2011). Gli studi genetici si sono però rivelati insufficienti nello spiegare un disturbo così complesso. Le caratteristiche fenotipiche di questo disturbo non sono associate con certezza ad una specifica alterazione genetica. Questo perché nella manifestazione del fenotipo, oltre al già citato polimorfismo interagiscono anche i fattori ambientali ed eventi stressanti. Infine, la definizione di endofenotipo può adattarsi anche ai criteri del dominio di ricerca nello studio della depressione collocandosi frequentemente a livello delle unità di analisi intermedie (molecole, cellule, circuiti, fisiologia) della matrice nei Sistemi della Valenza negativa e positiva e nei Sistemi cognitivi (RDoC; Miller & Rockstroh, 2013).

1.2.1 Endofenotipi della depressione

Elaborazione della ricompensa. L'elaborazione della ricompensa è considerata un potenziale endofenotipo della depressione. Da un punto di vista neurale l'elaborazione della ricompensa è gestita dal circuito neurale dopaminergico frontostriatale che comprende una vasta rete di aree. Il circuito è chiamato sistema della ricompensa (Gray, 1994) (Figura 1.4). Questo circuito permette di attivare una sensazione di gratificazione e piacere sia anticipata (*wanting*) che esperita (*liking*), che si sviluppa appunto come ricompensa nelle esperienze positive di interazione sociale, nel consumo di cibo o nei comportamenti sessuali (Nestler & Carlezon, 2006).

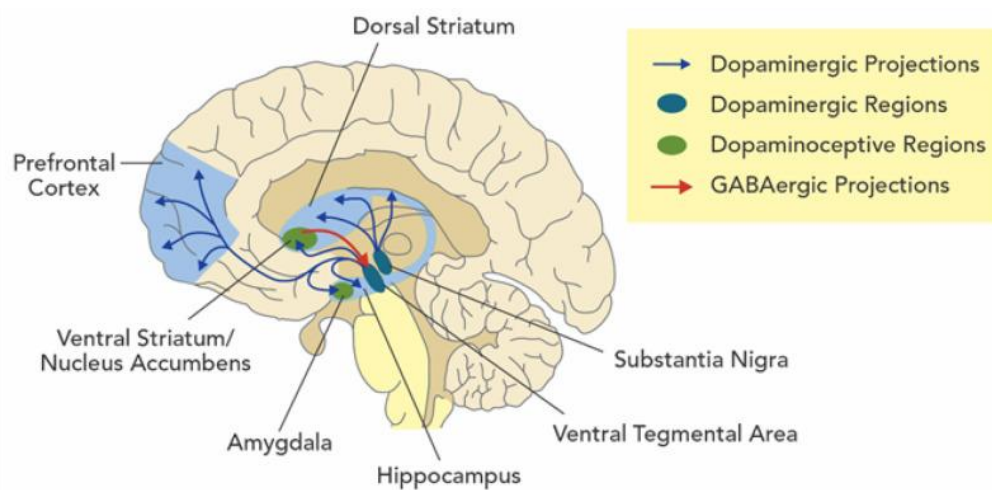


Figura 1.4. Principali aree cerebrali coinvolte nel sistema di ricompensa e proiezioni dopaminergiche (Tratto da: Telzer, 2016).

Nei soggetti con depressione sono state trovate anomalie e una ridotta attivazione all'interno del sistema della ricompensa che portano a una diminuzione della motivazione, aumento nei comportamenti di ritiro, diminuzione del perseguimento dei propri obiettivi personali e anedonia (Alloy, 2016). In particolare, studi di neuroimaging hanno osservato un'ipoattivazione nello striato ventrale e nell'area tegmentale ventrale e una minore concentrazione di dopamina, il neurotrasmettitore che è responsabile della funzionalità di tale circuito (Heshmati & Russo, 2015). Inoltre, è stata riscontrata una ridotta connettività funzionale tra corteccia prefrontale e striato ventrale in proporzione alla gravità del disturbo (Li et al., 2018). Alcuni studi hanno dimostrato che individui con depressione, rispetto ai controlli sani, non riescono a sviluppare l'apprendimento in presenza di rinforzi positivi. Infatti, dopo aver ricevuto un *feedback* positivo, dimostrano di non saper modificare le proprie risposte comportamentali in modo congruente alla ricompensa (Keren et al., 2018). Questa condizione si mantiene stabile nel tempo e viene osservata anche in individui in remissione il cui ultimo episodio depressivo si è verificato addirittura tre anni prima (Pechtel et al., 2013). Infine, è stato anche dimostrato che una riduzione dell'attività nel sistema della ricompensa risultano predittive dell'insorgenza della depressione (Forbes et al., 2007; Rawal et al., 2013). Una ridotta elaborazione della ricompensa è stata trovata anche nei soggetti con familiarità per la depressione che non presentavano sintomi clinicamente significativi. Uno studio ha esaminato la risposta neurale alle ricompense in un campione di fratelli di probandi. Tale studio prevedeva l'utilizzo di un paradigma a scelta forzata in un gioco d'azzardo e la registrazione di un potenziale evento-relato (ERP) positivo, il RewP, che è sensibile ai *feedback* gratificanti. I risultati hanno osservato un'ipotesibilità alla ricompensa dimostrata dalle ampiezze minori di RewP per gli stimoli gratificanti nei fratelli (Weinberg et al., 2015).

Questi risultati suggeriscono che la riduzione della sensibilità e dell'apprendimento alla ricompensa non sono semplicemente associati al disturbo ma rappresentano anche un fattore di vulnerabilità in soggetti a rischio. Le stime di ereditabilità di questi endofenotipi risultano di media entità e si aggirano intorno al 46%, mentre le correlazioni con la depressione risultano moderate (Bogdan & Pizzagalli, 2009).

Bias cognitivi. Gli studi di *priming* e induzione dell'umore hanno dimostrato la presenza di *bias* cognitivi e, in particolare, evitamento di stimoli positivi e maggiore elaborazione e richiamo per il materiale negativo, in figli di genitori con storia di depressione (Hammen, 1990). I *bias* cognitivi sono presenti nei soggetti con depressione e sembrano precedere i sintomi del disturbo in soggetti vulnerabili per la depressione, risultando predittivi di un possibile esordio. Inoltre, i *bias* cognitivi possono essere riattivati dopo il recupero dalla depressione, suggerendo che l'elaborazione distorta di stimoli emozionali non è semplicemente un sintomo di depressione ma si mantiene stabile nel tempo (Joormann & Gotlib, 2007). Jaenicke e colleghi (1987) hanno documentato che i bambini di madri affette da depressione ricordavano un minor numero di aggettivi positivi rispetto ai figli di madri con altri disturbi mentali o di madri prive di disturbi mentali. Allo stesso modo, Taylor e Ingram (1999), in un compito di induzione di umore negativo, hanno osservato che in bambini ad alto rischio di depressione si osserva una ridotta elaborazione di parole autoreferenziali positive e un maggiore rievocazione di parole negative. Uno studio di Joormann e colleghi (2007) ha valutato l'attenzione selettiva per gli stimoli affettivi in figli di genitori con depressione utilizzando un compito *dot-probe*. Prima di eseguire il compito i partecipanti hanno visionato dei filmati selezionati dagli sperimentatori al fine di indurre un umore negativo così che si potessero attivare schemi negativi latenti prima della valutazione dei *bias*. Dopo di che, ai partecipanti sono stati presentati una coppia di stimoli (volti) costituiti da uno stimolo neutro e uno stimolo emozionale. Infine, appariva un puntino nero nella posizione dello stimolo neutro o di quello emozionale. Vengono poi osservati i tempi di risposta dei partecipanti nell'identificare lo stimolo target come misura del *bias* attentivo. Se l'attenzione ricade automaticamente su una delle posizioni, i tempi di risposta per identificare lo stimolo target in quella posizione saranno più brevi (Mathews & MacLeod, 1986). Le figlie di madri con una storia di depressione avevano una propensione a dirigere l'attenzione verso i volti negativi ma nessuna preferenza verso i volti positivi; i controlli, invece, mostravano il pattern opposto (*bias* verso stimoli positivi) (Figura 1.5). I risultati sono in linea con il modello tripartito della depressione, il quale suggerisce che la depressione è caratterizzata da bassi livelli di affettività positiva e da una tendenza a orientare l'attenzione verso gli stimoli spiacevoli (Clark & Watson, 1991).

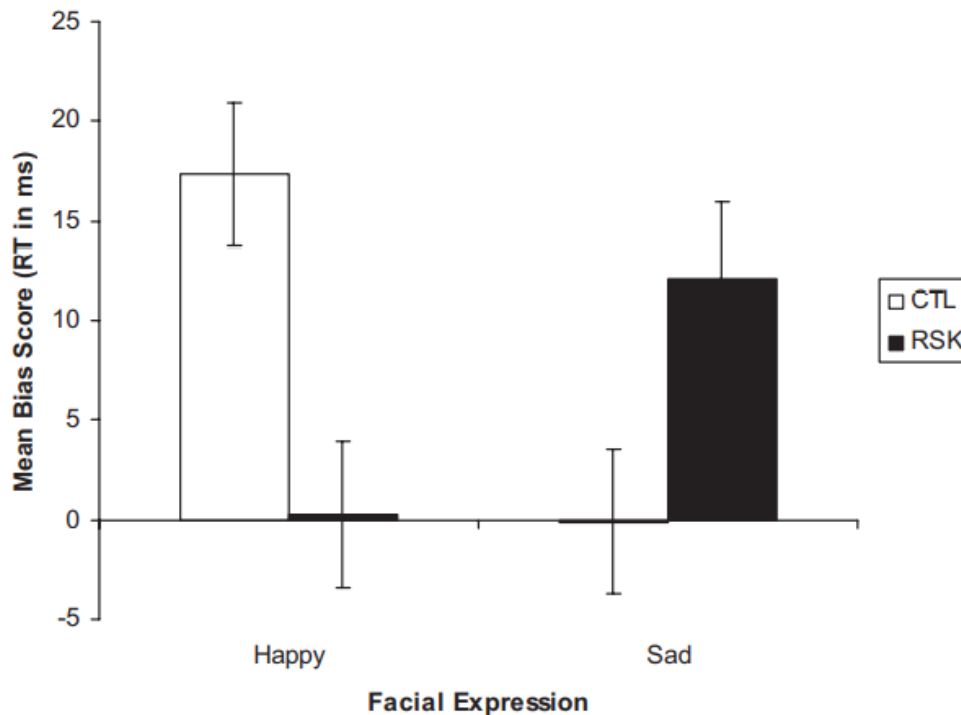


Figura 1.5. Medie ed errori standard dei punteggi di bias (in millisecondi) nel compito dot-probe nei diversi gruppi (RT = tempo di reazione; CTL = partecipanti al controllo; RSK = figlie a rischio di disturbo depressivo maggiore). Si osservano tempi di reazione maggiori per gli stimoli emozionali negativi in individui con familiarità per il disturbo depressivo mentre per i controlli i tempi più lunghi sono associati agli stimoli positivi (Tratto da: Joormann et al., 2007).

Distorsioni dell'attenzione verso stimoli negativi nelle persone con depressione sono state riportate anche nel compito di *Stroop*, un paradigma sperimentale che nella sua versione classica viene utilizzato per valutare l'integrità delle funzioni esecutive. Nella versione emozionale si richiede al partecipante di indicare il colore di parole con contenuto a valenza positiva, negativa o neutra. In individui con depressione è stata rilevata una maggiore attenzione verso stimoli spiacevoli e negativi e interferenza affettivo-cognitiva durante l'esecuzione del compito di *Stroop* emozionale. Tali risultati sono stati osservati anche in individui sani con una storia familiare di depressione maggiore (Epp et al., 2012; Van Oostrom et al., 2013).

Cortisolo. In individui con depressione è stato trovato un'alterazione nel *feedback* del sistema neuroendocrino dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA), implicato nella risposta neuroendocrina allo stress. Tale alterazione porta a un aumentato rilascio di cortisolo, ormone associato allo stress, che favorisce l'insorgenza dei disturbi affettivi (Pariante & Lightman, 2008; Stetler & Miller, 2011; Halligan et al., 2007). L'attività del cortisolo può essere misurata al mattino o come risposta al risveglio (*cortisol awakening response, CAR*). Il cortisolo mattutino viene generalmente valutato ad

una determinata ora del mattino. Il CAR si riferisce all'aumento del cortisolo 20-45 minuti dopo il risveglio. Diversi studi hanno dimostrato che, rispetto ai controlli sani, gli individui con depressione hanno livelli elevati di cortisolo mattutino e di CAR (Bhagwagar et al., 2005; Michael et al., 2000; Vreeburg et al., 2009) e che questo sembra essere anche un fattore predittivo dell'insorgenza di episodi o sintomi depressivi (Goodyer et al., 2003; Harris et al., 2000; Adam et al., 2010; Halligan et al., 2007). Infatti, alcuni studi hanno riportato elevati livelli di cortisolo nei figli di genitori con depressione rispetto a controlli senza familiarità (Dougherty et al., 2009; Vreeburg et al., 2010), suggerendo che un elevato livello di cortisolo potrebbe essere considerato un endofenotipo della depressione.

In conclusione, la ridotta sensibilità alla ricompensa, i *bias* cognitivi e il cortisolo sembrano rappresentare endofenotipi promettenti della depressione. Tuttavia, la ricerca si sta sforzando di ampliare le conoscenze sui meccanismi che rendono vulnerabili alla depressione per contribuire alla formulazione di endofenotipi emergenti basati sulla matrice RDoC.

1.3 La ruminazione depressiva come fattore di vulnerabilità

“È ormai noto che le persone non subiscono passivamente gli stati emozionali ma vi rispondono attivamente compiendo notevoli sforzi di regolazione (Gross, 1998; Larsen, 2000) ed è la risposta allo stato emotivo, piuttosto che lo stato emotivo in sé, che è associata all'insorgenza e al mantenimento dei disturbi emotivi (Nolen-Hoeksema, 1991; Teasdale, 1988)” (Palmieri, 2014). Non tutti i tentativi di regolazione affettiva risultano però disfunzionali, la sana regolazione è infatti necessaria per raggiungere un buono stato di salute mentale e di benessere. Un tipo di strategia di regolazione emozionale disfunzionale messa in atto da individui con depressione è la ruminazione, la quale viene generalmente definita come una modalità di pensiero ripetitivo e rigido su informazioni spiacevoli e sulle loro conseguenze (Nolen-Hoeksema et al., 2008).

L'utilizzo della ruminazione si associa a esiti più gravi del disturbo depressivo maggiore, portando, per esempio, a una durata maggiore degli episodi (Nolen-Hoeksema et al., 2008; Ottaviani et al., 2016; Woody et al., 2014). Secondo la *Response Style Theory* elaborata da Nolen-Hoeksema, individui con depressione rimuginano quando si sentono tristi, ma questo meccanismo non fa altro che esacerbare e prolungare gli stati d'animo negativi “intrappolando” la persona all'interno dei propri pensieri disfunzionali senza riuscire ad attivare dei comportamenti adattivi per risolvere i loro problemi (Nolen-Hoeksema, 1991). In altre parole, vi è una relazione reciproca tra

umore depresso e ruminazione, dove la ruminazione causa un peggioramento dell'umore (Nolen-Hoeksema & Morrow, 1993) e lo stato depressivo aumenta la ruminazione (Moberly & Watkins 2006). Ruminazione e umore negativo creano quindi una spirale che aumenta il rischio di episodi di disturbo depressivo maggiore (Nolen-Hoeksema et al., 2008). A livello neurale, alcuni studi hanno dimostrato che esiste una ridotta connettività funzionale tra aree prefrontali e amigdala a riposo, la quale porta a un indebolimento sul controllo *top-down* inibitorio prefrontale sulle strutture affettive sottocorticali (Connolly et al., 2017; Makovac et al., 2016; Ray et al., 2005).

Le persone che tendono a mettere in atto la ruminazione spesso hanno difficoltà di inibizione delle informazioni spiacevoli ma non di quelle piacevoli quando queste sono irrilevanti per le richieste del compito attentivo (Joormann, 2006; Siegle et al., 2002). Le difficoltà nell'inibire l'informazione negativa influenzano anche il recupero dei ricordi autobiografici. Per esempio, è stato osservato che rispetto ai soggetti con disforia indotti a distrarsi o ai soggetti senza disforia, i soggetti con disforia indotti a ruminare erano più lenti nel richiamare ricordi positivi (Joormann & Siemer, 2004). Uno stile di pensiero ruminativo indebolisce anche altri meccanismi cognitivi. Hertel (1998) sostiene che la ruminazione produce un peggioramento della prestazione cognitiva poiché cattura attenzione e risorse cognitive che sono richieste nell'esecuzione di compiti con un certo impegno mentale. Secondo l'*attentional scope model* formulato da Whitmer e Gotlib (2013), le persone che utilizzano più spesso la ruminazione hanno difficoltà a notare i cambiamenti nelle contingenze della ricompensa ambientale. Questo perché durante la ruminazione si verifica un restringimento dell'attenzione all'interno, verso temi legati al sé, per esempio, i propri sentimenti e problemi (Whitmer & Gotlib, 2013) causando, di conseguenza, anche una chiusura verso l'ambiente esterno. Davis e Nolen-Hoeksema (2000) hanno infine esaminato la flessibilità cognitiva in questi individui attraverso il *Wisconsin Card Sorting Test* e hanno osservato un'associazione tra la tendenza a ruminare e la perseverazione. In particolare, le persone che tendono a utilizzare la ruminazione rispetto ai controlli che non ruminano, commettono significativamente più errori di perseverazione e hanno più problemi nell'adattarsi alla flessibilità richiesta dal compito.

La ruminazione non si configura soltanto come un mero correlato del disturbo depressivo maggiore ma può anche predire sintomi depressivi. Infatti, alcuni studi hanno dimostrato come la presenza di ruminazione prediceva l'aumento dei sintomi depressivi a distanza di 6 settimane e l'insorgenza di un disturbo depressivo in bambini e adolescenti (Abela & Hankin, 2011). Una possibile spiegazione risiede nel fatto, che i bambini o gli adolescenti che ruminano per gestire gli affetti negativi, imparano a sperimentare sempre più spesso sentimenti di disperazione e/o bassa autostima che aumenta la probabilità di sperimentare sintomi depressivi (Abela & Hankin, 2011). Uno studio di Gibb e colleghi (2012) ha osservato che i figli di madri con una storia di depressione

mostrano livelli significativamente più elevati di ruminazione rispetto a figli di madri sane e l'entità di questa relazione è direttamente proporzionale al grado di esposizione dei bambini alla depressione delle madri. Inoltre, la ruminazione dei bambini era un predittore significativo dell'insorgenza di episodi depressivi in una valutazione longitudinale a distanza di 20 mesi. In generale, sembra che l'esposizione precoce alla ruminazione come strategia di regolazione emotiva della madre, possa essere un fattore di rischio di sviluppare sintomi depressivi e ruminazione.

CAPITOLO 2

FATTORI PSICOFISIOLOGICI ASSOCIATI AL RISCHIO DI DEPRESSIONE

2.1 La variabilità della frequenza cardiaca

La variabilità della frequenza cardiaca (*heart rate variability*, HRV) è definita come i cambiamenti nell'intervallo di tempo tra battiti cardiaci consecutivi, chiamati intervalli interbattito (IBI) (Shaffer & Ginsberg, 2017). Tale variabilità è dovuta alla modulazione del sistema nervoso simpatico e parasimpatico sul cuore. In generale, l'HRV è considerata una misura che riflette la capacità dell'organismo di reclutare in modo efficiente risorse cognitive ed affettive necessarie per l'adattamento ad ambienti mutevoli e complessi. Nello specifico, un'alta HRV è stata associata più direttamente alla salute mentale riflettendo buone capacità di regolazione emotiva, migliori abilità sociali e minori livelli di ruminazione (Rottenberg, 2007). Numerosi studi hanno osservato che in individui con depressione sono presenti bassi livelli di HRV dovuti ad una minore attività parasimpatica. Per questo motivo una riduzione dell'HRV può configurarsi come possibile fattore diagnostico e prognostico della depressione (Carnevali et al., 2018).

2.1.1 Cuore, sistema nervoso autonomo e frequenza cardiaca

Il cuore è un muscolo che si contrae in modo ritmico che fornisce nutrimento e ossigeno ai tessuti attraverso il sangue. È costituito da due pompe, le quali sono a sua volta costituite da due cavità: l'atrio e il ventricolo. La pompa di destra si occupa della circolazione polmonare mentre quella di sinistra fornisce il sangue ad altri distretti corporei (circolazione sistemica) e al cuore stesso (circolazione coronarica).

La circolazione del sangue dipende dall'attività contrattile del miocardio, il quale è costituito da fibre specializzate che possono produrre spontaneamente impulsi elettrici. Nell'atrio destro è presente il nodo seno atriale (S-A), un *pacemaker* naturale che sincronizza il ritmo di contrazione dell'intero cuore. L'impulso elettrico eccitatorio, infatti, è generato proprio a livello del nodo S-A e si propaga passando dagli atri fino al nodo atrio ventricolare (A-V) collocato alla base dell'atrio destro. Successivamente l'impulso arriva all'apice dei ventricoli tramite il *fascio di His* ed in seguito raggiunge le pareti dei ventricoli costituite dalle fibre del *Purkinje*. La depolarizzazione prodotta dagli impulsi stimola la contrazione delle aree interessate permettendo il passaggio del sangue dagli atri ai ventricoli, ai polmoni e al resto del corpo, ripetendosi a ogni ciclo.

Il ciclo cardiaco comprende tutti gli eventi elettrici, meccanici e di flusso che si verificano all'interno del cuore a ogni battito, a riposo la sua durata è di 800 ms (Figura 2.1). È caratterizzato da due fasi distinte ma complementari: la fase sistolica, quella di contrazione e la fase diastolica, quella di rilascio. La fase sistolica è definita come il periodo di tempo in cui la pressione intraventricolare incrementa rapidamente e i ventricoli si contraggono, il sangue viene quindi espulso nella rete di circolazione sistemica e polmonare. Temporalmente la sua durata è di 500 ms ed è limitata dalla chiusura e la successiva apertura delle valvole A-V. La fase diastolica è definita come il periodo di tempo in cui i ventricoli sono rilassati e il sangue fluisce molto rapidamente dentro di essi, facendo sì che il volume intraventricolare aumenti e che la pressione subisca un rapido abbassamento. Temporalmente la sua durata è di 300 ms e coincide con l'intervallo tra l'apertura e la chiusura delle valvole A-V (Pennisi & Sarlo, 2012).

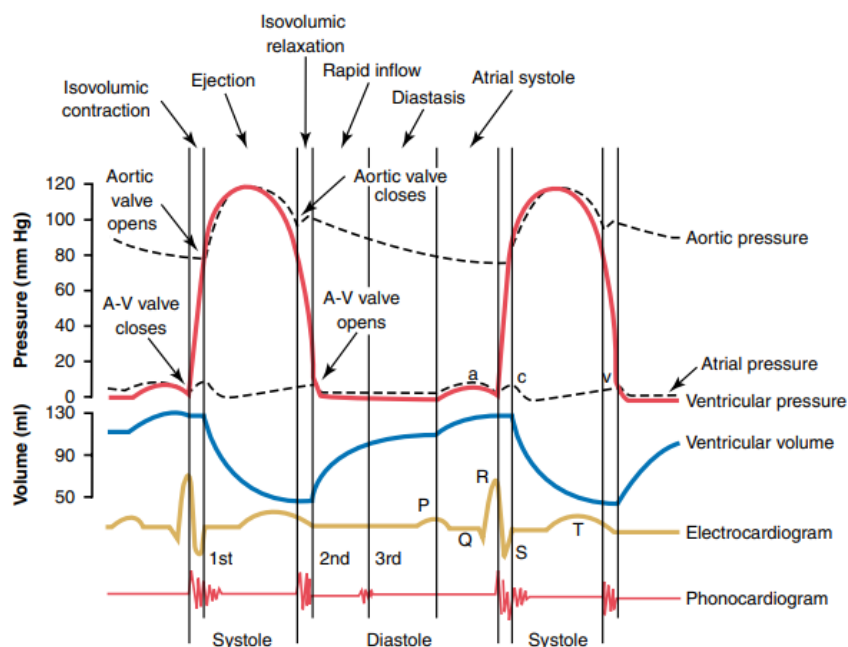


Figura 2.1. Sequenza di eventi del ciclo cardiaco e relazione con le fasi corrispondenti dell'elettrocardiogramma. L'inizio della fase sistolica coincide con la chiusura delle valvole A-V dove si verifica un aumento della pressione intraventricolare senza variazioni di volume. Dopo l'apertura della valvola aortica il sangue viene espulso e questo produce un rapido abbassamento di volume all'interno del ventricolo. L'abbassamento del volume intraventricolare è associato a un suo aumento della pressione e un aumento di quella aortica. La sistole elettrica, che viene rilevata tramite l'elettrocardiogramma (ECG), va dal complesso QRS all'onda T. La fase diastolica inizia dalla chiusura della valvola aortica dove si verificano decrementi pressione all'interno dei ventricoli e nell'aorta questo fa sì che l'atrio ed il ventricolo si riempiano di sangue aumentando il volume ventricolare grazie anche ad una contrazione dell'atrio (onda P) (Tratto da: Guyton et al., 1987).

Le due branche del sistema nervoso autonomo svolgono un ruolo modulatore sull'innervazione intrinseca del cuore esercitando un duplice e opposto controllo sulla ritmicità e sulla forza di contrazione cardiaca (Figura 2.2). Il sistema parasimpatico (vagale) ha un effetto inibitorio sul ritmo di contrazione grazie alle innervazioni a livello del nodo seno atriale (S-A) e atrio ventricolare (A-V) (Pennisi & Sarlo, 2012). Il sistema nervoso simpatico, invece, ha un'azione eccitatoria e agisce in modo specifico sulla forza di contrazione ventricolare grazie alle numerose innervazioni molto distribuite anche nei ventricoli oltre che nel nodo S-A e A-V (Pennisi & Sarlo, 2012). La frequenza cardiaca è definita come il numero di battiti in unità di tempo (bpm) ed è regolata dall'attività del sistema nervoso autonomo. La frequenza media del cuore è di 70 battiti al minuto. Tale valore viene ottenuto grazie all'azione inibitoria di tipo tonico del sistema nervoso autonomo esercitata sul nodo S-A, che riduce la frequenza cardiaca di 20-30 battiti al minuto (Shaffer et al., 2014). In assenza di questa azione continua, il ritmo di contrazione avrebbe valori molto più alti, all'incirca 107 battiti al minuto (Opthof, 2000).

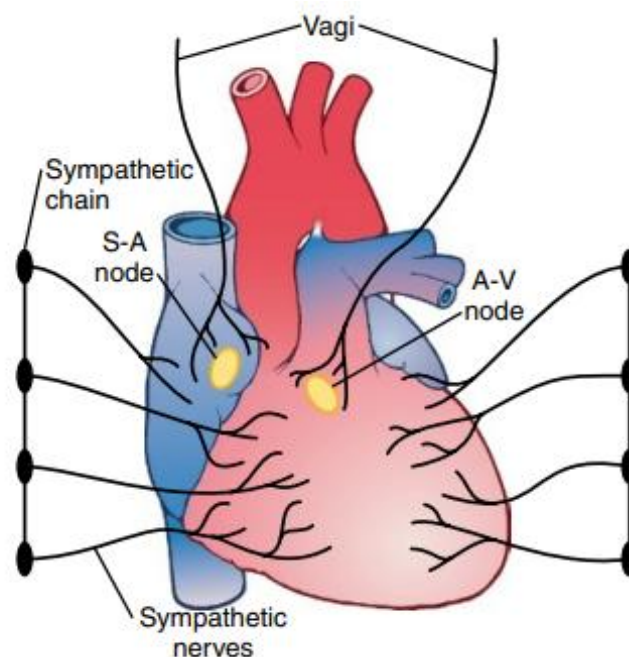


Figura 2.2. Innervazione simpatica e parasimpatica cardiaca (Tratto da: Hall, 2016).

I due tipi di stimolazione innescano risposte diverse in termini di tempi di latenza, in particolare l'attività simpatica innesca una risposta in tempi maggiori anche di 5 secondi mentre l'attività parasimpatica produce risposte quasi istantanee con tempi di latenza minori di 1 secondo, infatti, le variazioni della frequenza cardiaca improvvise sono associate prevalentemente a variazioni nell'attività del sistema parasimpatico (Lacey & Lacey, 1978). L'innervazione di entrambe le

branche del sistema nervoso autonomo agisce sul controllo diretto della frequenza cardiaca, ma la loro duplice azione non è spiegabile da una semplice relazione antagonista. Le risposte cardiache dipendono, infatti, da molte combinazioni diverse dell'attivazione simpatica e parasimpatica. Ad esempio, se notiamo un'accelerazione cardiaca questa può essere dovuta dall'aumento dell'attività del simpatico o da una diminuzione dell'attività parasimpatica, oppure da una combinazione delle due azioni, mentre una decelerazione cardiaca può derivare da una lieve attività simpatica, da un'elevata attività del parasimpatico, o da una combinazione di questi (Acharya et al., 2006; Pennisi & Sarlo, 1998).

L'interazione dinamica tra le due branche è importante nel determinare lo stato di equilibrio dell'organismo e nella regolazione di risposte adattive a stimoli ambientali. Infatti, le alterazioni dell'attività autonoma influiscono sulla flessibilità dell'organismo rendendolo più vulnerabile allo sviluppo di disturbi cardiovascolari e di psicopatologie (Thayer & Lane, 2007). Un'eccessiva attività simpatica in combinazione con il ritiro parasimpatico aumentano il rischio di soffrire di aritmie ventricolari o ipertensione (Sgoifo et al., 2015). Inoltre, una rapida accelerazione cardiaca davanti a *stressor* ambientali ed un lento recupero è stata associata a disturbi con disregolazione dell'umore, come i disturbi depressivi (Campbell-Sills et al., 2006)

2.1.2 Definizione e misurazione dell'HRV

La variabilità della frequenza cardiaca (HRV) è definita come i cambiamenti nell'intervallo di tempo tra battiti cardiaci consecutivi, chiamati intervalli interbattito (IBI) (Shaffer & Ginsberg, 2017). Valori più bassi di frequenza cardiaca sono associati a un'elevata variabilità, mentre una ridotta HRV si osserva con ritmi cardiaci più rapidi (Task Force, 1996). Le oscillazioni di un cuore sano sono infatti continue e complesse, il che consente al sistema cardiovascolare di adattarsi rapidamente e in modo flessibile a improvvisi stimoli fisici e ambientali. Tali oscillazioni sono il risultato d'interazioni cuore-cervello e processi dinamici non lineari del sistema nervoso autonomo (Thayer & Lane, 2007).

L'attività elettrica del cuore, che riflette il ciclo cardiaco, può essere registrata attraverso l'utilizzo di elettrocardiogramma (ECG). L'elettrocardiogramma è un segnale bioelettrico generato dal cuore ad ogni ciclo e viene rilevato da sensori posizionati sulla superficie corporea. È costituito da onde che possono avere diversa ampiezza e frequenza ed ognuna di esse corrisponde ad un preciso evento elettrico (Figura 2.3)

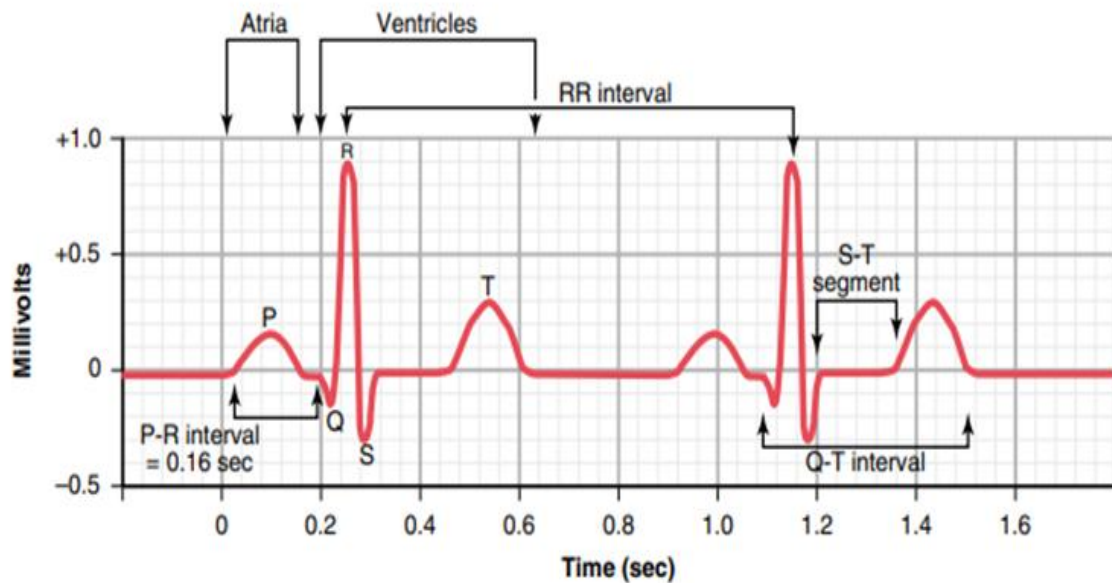


Figura 2.3. Segnale elettrocardiografico dove sono evidenziati gli eventi elettrici che lo costituiscono. Tra questi abbiamo: l'onda P associata alla depolarizzazione degli atri, il complesso QRS che riflette la depolarizzazione dei ventricoli e l'onda T che corrisponde alla ripolarizzazione ventricolare (Tratto da: Guyton, 1987).

La rilevazione dell'ECG avviene grazie all'utilizzo di elettrodi con polarità diverse posti sulla superficie cutanea. Vengono applicati cercando di creare una configurazione triangolare (triangolo di Einthoven) all'interno del quale è racchiuso il cuore. A seconda della posizione dell'elettrodo di terra rispetto agli altri due, si generano tre tipi di derivazione, ciascuna delle quali evidenzia componenti dell'ECG diverse. La più utilizzata è la seconda derivazione dove la differenza di potenziale viene misurata grazie all'applicazione di elettrodi che permettono una registrazione del segnale con orientamento parallelo rispetto al vettore di ripolarizzazione ventricolare riportando un'ampiezza dell'onda R più grande e più facilmente rilevabile. La registrazione dell'onda R è importante perché consente di misurare gli intervalli tra un battito cardiaco e quello successivo (IBI), rilevabili come distanza temporali tra due picchi R (ms). La sequenza di questi intervalli viene riprodotta tramite un tracciato cardiometrico, in seguito al quale viene calcolato il valore di frequenza cardiaca e della sua variabilità (Pennisi & Sarlo, 2012).

Un altro metodo utilizzato per misurare la frequenza cardiaca e le sue variazioni, in contesti non necessariamente ambulatoriali, è la fotopleletismografia (PPG). Questa tecnica permette di misurare i cambiamenti nel volume del flusso sanguigno, che si verificano durante il ciclo cardiaco, rilevando le modificazioni d'intensità della luce riflessa o trasmessa dai tessuti, principalmente di arterie e arteriole. Ad esempio, durante la fase sistolica del ciclo cardiaco, le arterie contengono più volume di sangue rispetto alla fase diastolica (Aslanidis et al., 2020) (Figura 2.4). La fotopleletismografia si esegue mediante l'uso di un rilevatore periferico, da posizionare sui polpastrelli delle dita delle

mani o dei piedi, che include una fotocellula e una sorgente luminosa che può essere a diodi luminosi o ad infrarossi (Aslanidis et al., 2020). Il segnale PPG è costituito da una forma d'onda fisiologica pulsatile (AC) che corrisponde alle variazioni cardiache sincrone del volume sanguigno ad ogni battito. Questa componente AC, dalla quale si ricavano informazioni sulla frequenza cardiaca e sulla sua variabilità, è sovrapposta a una componente DC molto più grande che varia lentamente e che possiede frequenze più basse attribuite a meccanismi di respirazione, attività vasomotoria e termoregolazione (Figura 2.5). I parametri cardiovascolari raccolti attraverso i sistemi PPG sono strettamente correlati e paragonabili alle misurazioni effettuate con l'ECG standard (Aslanidis et al., 2020).

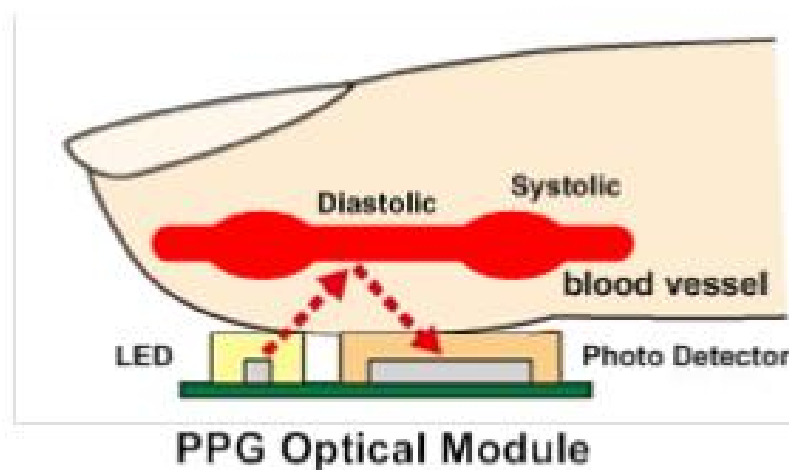


Figura 2.4. La fotoplethismografia (PPG) è una tecnica di misurazione ottica non invasiva che viene utilizzata per rilevare le variazioni del volume sanguigno nel tessuto periferico. Si esegue grazie ad un elemento in ricezione (fotocellula) ed uno in trasmissione (sorgente luminosa). La luce emessa dalla sorgente luminosa passa attraverso il tessuto cutaneo e viene riflessa o ritrasmessa alla fotocellula. La fotocellula viene colpita dagli stimoli luminosi in rapporto al grado di vascolarizzazione del polpastrello. Il segnale PPG riflette quindi la pulsazione del sangue arterioso, che è modulata dal battito cardiaco (Tratto da: ECG/PPG Measurement Solution | Richtek Technology, 2018).

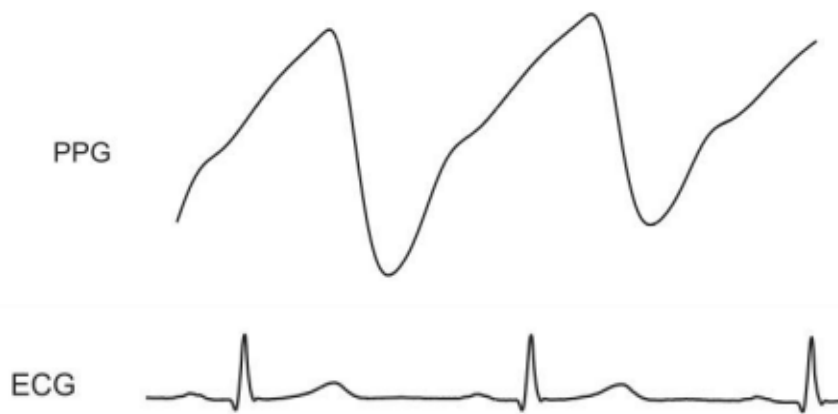


Figura 2.5. La componente pulsatile (AC) del segnale PPG e il corrispondente elettrocardiogramma (ECG) (Tratto da: Allen, 2007).

Le misure impiegate per quantificare l'HRV possono essere nel dominio del tempo o delle frequenze (Tabella 2.1), sono numerose e ad ognuna di esse è stata associata a una diversa capacità di registrare l'attività del sistema simpatico e parasimpatico (Laborde et al., 2017).

DOMINIO DEL TEMPO				
Indice	Unità		Descrizione	Origine fisiologica
SDNN	ms		Deviazione standard degli IBI	Variabilità totale della frequenza cardiaca
RMSSD	ms		Radice quadrata della media della somma dei quadrati delle differenze tra IBI adiacenti	Tono vagale sul cuore
DOMINIO DELLE FREQUENZE				
Indice	Unità	Range	Descrizione	Origine fisiologica
VLF	ms ²	0.003-0.04 Hz	Potenza nelle frequenze molto basse	Modulazione simpatica e parasimpatica, termoregolazione e meccanismi ormonali
LF	ms ²	0.04 – 0.15 Hz	Potenza nelle frequenze basse	Modulazione simpatica e parasimpatica, attività dei barocettori
HF	ms ²	0.15 -0.40 Hz	Potenza nelle frequenze alte	Tono vagale e aritmia sinusoidale respiratoria

Tabella 2.1. SDNN e rMSSD = dominio del tempo; VLF, LF, HF, LF/HF = dominio delle frequenze.

Le misure relative al dominio del tempo sono le più semplici da calcolare e permettono di rilevare la varianza negli IBI usando misure statistiche (Shaffer et al., 2014). Tra le principali misurazioni nel dominio del tempo abbiamo la deviazione standard di tutti gli intervalli R–R (SDNN), è espressa in ms, ed è molto utilizzata poiché riflette l’attività simpatica e parasimpatica che contribuisce alla variabilità della frequenza cardiaca (Malik, 1996). Un’altra misura nel dominio del tempo utilizzata nella ricerca psicofisiologica, soprattutto per misurazioni brevi, è la radice della somma quadratica media delle differenze IBI successivi (RMSSD), espressa in ms. Tale misura permette di stimare i cambiamenti nella HRV che sono mediati dall’attività parasimpatica, ovvero dal controllo vagale sul cuore, ed è altamente correlata con le alte frequenze (HF), ma a differenza di questa è relativamente priva di influenze respiratorie (Task Force, 1996; Kleiger et al., 2005; Hill & Siebenbrock, 2009). Nel dominio delle frequenze, il segnale viene suddiviso in diverse componenti, tre principalmente, di cui se ne osserva le variazioni nell’ampiezza (potenza spettrale)

in funzione della frequenza. La gamma di frequenze molto basse (*Very Low Frequency*, VLF), si trova tra le frequenze 0,0033 e 0,04 Hz, ed è espressa in ms^2 e riflette l'innervazione simpatica e parasimpatica sul cuore e si pensa che sia influenzata dalla renina angiotensina, dalla termoregolazione e dai sistemi vasomotori periferici (Kamath et al., 1987; Taylor et al., 1998). La banda delle basse frequenze (*Low Frequency*, LF) è compresa tra 0,04 e 0,15 Hz, misurata anch'essa in ms^2 , dipende dall'attività di entrambi i sistemi simpatico e parasimpatico ed è legata all'attività di regolazione dei barocettori (Malik, 1996; Berntson et al., 1997). La banda di frequenze alte (*High Frequency*, HF), compresa tra 0,15 e 0,40 Hz, misurata in ms^2 , riflette il tono vagale e l'aritmia sinusoidale respiratoria (Malik, 1996). Le HF sono influenzate dal ciclo respiratorio (Eckberg & Eckberg, 1982). La riduzione dell'HRV nelle sue alte frequenze è stata correlata a una ridotta capacità di autoregolazione e funzioni cognitive che coinvolgono i centri esecutivi della corteccia prefrontale (Kamath et al., 1987).

2.1.3 Influenza dell'HRV nelle dimensioni cognitivo-emozionali

Secondo la biologia dei sistemi, la flessibilità e l'adattabilità di un organismo dipende da un'interazione dinamica fra i differenti sistemi che sono presenti. Se tali sistemi risultano bilanciati allora l'organismo mostrerà migliori capacità di flessibilità comportamentale e una adattabilità funzionale all'ambiente. Invece, un sistema disregolato produce pattern comportamentali rigidi ed è il riflesso di scarsa adattabilità. L'equilibrio del sistema nervoso autonomo ha importante rilevanza nella regolazione della maggior parte dei sistemi fisiologici (Ernst, 2017). Un'importante indice utilizzato per valutarlo è l'HRV poiché riflette l'equilibrio dinamico delle due branche autonome sul cuore e le capacità di autoregolazione dell'organismo (Task Force, 1996; Ernst, 2017). Bassi valori di HRV riflettono un ridotto controllo cardiaco vagale (Task Force, 1996; Thayer & Lane, 2000). Dall'altra parte, livelli elevati di HRV riflettono un maggiore tono vagale che è associato ad un'elevata abilità di autoregolazione, miglior flessibilità comportamentale e migliore adattabilità. Al contrario, un tono vagale basso è connesso con una scarsa capacità di autoregolazione e una mancanza di flessibilità comportamentale (Porges, 1992). Alla base di questo approccio è stato sviluppato nel modello chiamato *Neurovisceral Integration Model* (NIM) di Thayer e Lane (2000) che pone centrale importanza all'HRV come indice del rapporto dinamico e bidirezionale cuore cervello e del funzionamento affettivo e cognitivo (Thayer et al., 2009). All'interno di questo modello è descritta la rete di strutture neurali che controlla le funzioni fisiologiche, cognitive ed emotive, chiamata *Central Autonomic Network* (CAN, Benarroch, 1993). Da un punto di vista strutturale il CAN è composto dalla corteccia cingolata anteriore, dalla corteccia insulare, dalla

corteccia prefrontale ventromediale, dal nucleo centrale dell'amigdala, dal nucleo paraventricolare e dai relativi nuclei ipotalamici, dalla sostanza grigia periacqueduttale, dal nucleo parabrachiale, dal nucleo del tratto solitario, dal nucleo ambiguo, dal midollo ventrolaterale e dal fascio tegmentale midollare (Thayer & Lane, 2000) (Figura 2.6). A livello funzionale, il CAN si configura come un sistema di regolazione interno attraverso cui il cervello può controllare le risposte visceromotorie, neuroendocrine e comportamentali necessarie al comportamento di tipo adattivo (Benarroch, 1993). La via efferente del CAN è mediata dai neuroni pregangliari simpatici e parasimpatici. Tali neuroni innervano il nodo seno-atriale tramite il ganglio stellato, di origine simpatica, e il nervo vago di origine parasimpatica. Inoltre, l'attività della CAN è sotto controllo inibitorio tonico grazie ai neuroni GABAergici nel nucleo del tratto solitario (Thayer & Lane, 2010). L'interazione dinamica simpato-vagale al nodo senoatriale produce la complessa variabilità che caratterizza la frequenza cardiaca; pertanto, il funzionamento del CAN è direttamente riconducibile all'HRV (Saul, 1990).

Secondo il modello di integrazione neuroviscerale, l'HRV è collegata alla regolazione emozionale. Le emozioni riflettono il livello di adattamento ai cambiamenti significativi che si producono nel nostro ambiente (Frijda, 1988). Una buona regolazione emozionale garantisce la capacità di selezionare risposte più adeguate e di inibire quelle meno funzionali all'interno di un ampio repertorio comportamentale permettendo un maggior adattamento all'ambiente. Alti livelli di HRV sono il riflesso di un buon bilanciamento simpato-vagale e si associano a capacità superiori di fronteggiare i vari tipi *stressor* ambientali (Dong et al. 2018). Individui con una ridotta HRV a riposo mostrano un recupero più lento delle risposte cardiovascolari in seguito a fattori di stress psicologici (Weber et al., 2010). L'HRV è stata associata anche alla *performance* cognitiva (Thayer et al., 2009). In uno studio di Hansen e colleghi (2004), è stata osservata la differenza di prestazione nei compiti attentivi, e in compiti che valutavano la memoria di lavoro, in individui con alti e bassi livelli di HRV. I risultati hanno mostrato, che il gruppo con alti livelli di HRV, aveva prestazioni migliori (in termini di accuratezza e tempi di reazione) rispetto a quelli con livelli di HRV più bassi, in entrambi i compiti. In un altro studio degli stessi autori sono stati anche confrontati livelli di cortisolo. Tale ormone è connesso allo *stress* ed ha un ruolo primario nelle funzioni immunitarie attraverso la sua associazione con le citochine proinfiammatorie (Hansen et al., 2003; Kiecolt et al., 2002). Oltre a riportare gli stessi risultati dello studio precedente, i ricercatori hanno osservato che il gruppo con bassa HRV presentava una maggiore risposta del cortisolo durante le attività cognitive che tendeva a rimanere nel periodo di recupero successivo all'esecuzione dei compiti (Hansen et al., 2003).

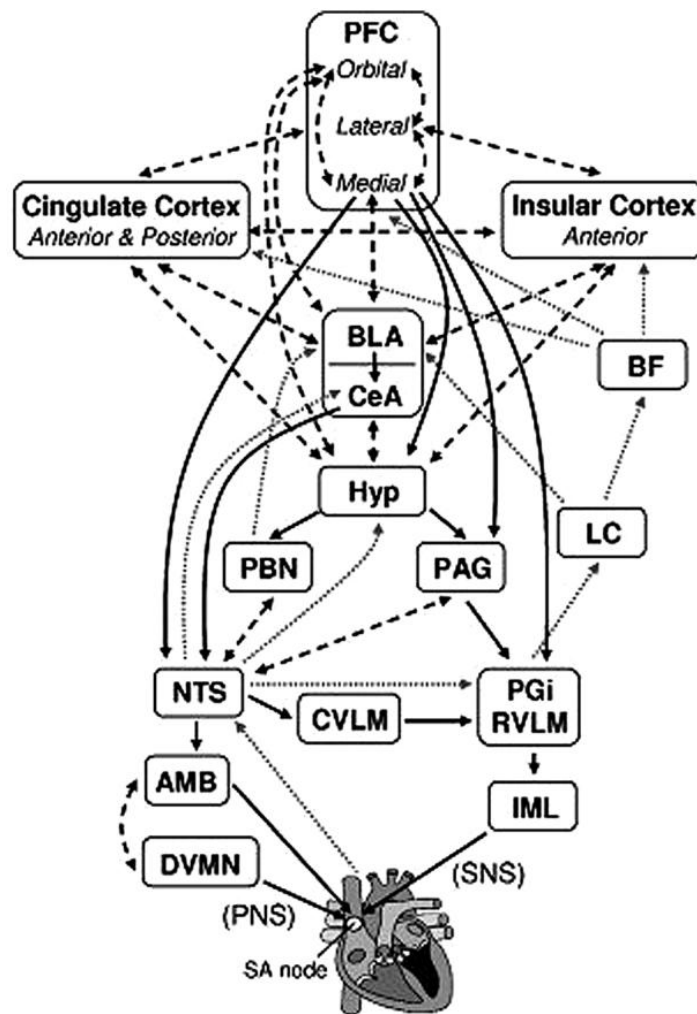


Figura 2.6. illustrazione schematica delle aree cerebrali implicate nel controllo della frequenza cardiaca. I percorsi efferenti al cuore, inclusi gli ingressi del nervo vago destro (PNS) e del ganglio stellato (SNS) al nodo seno atriale (S-A) sono illustrate dalle frecce nere. I percorsi afferenti alle strutture midollari trasportati grazie al nervo vago sono illustrati tramite le frecce grigie. Le frecce nere tratteggiate rappresentano le connessioni bidirezionali cuore cervello. PFC: corteccia prefrontale; BLA: amigdala baso-laterale; BF: proencefalo basale; CeA: nucleo centrale dell'amigdala; Hyp: ipotalamo; PBN: nuclei parabrachiali; PAG: grigio periacqueduttale; LC: locus coeruleus; NTS: nucleo del tratto solitario; CVLM: neuroni midollari ventrolaterali caudali; PGi: nucleo paragigantocellulare; RVLM: neuroni midollari ventrolaterali rostrali; AMB: nucleo ambiguo; DVMN: nuclei motori vagali dorsali; IML: colonna cellulare intermediolaterale del midollo spinale (Tratto da: Ellis & Thayer, 2010).

In conclusione, si può considerare l'HRV come indice della capacità di reclutare in modo efficiente le risorse cognitive ed affettive che risultano fondamentali nell'adattamento ad ambienti dinamici e complessi in cui la reazione ritardata e l'inibizione comportamentali sono necessarie. Lo squilibrio autonomo e scarsa attività parasimpatica possono quindi fornire un collegamento tra i

deficit cognitivi *stress*-correlati, stati emotivi negativi nonché conseguenze negative sulla salute (Thayer, 2007).

2.2 Variabilità della frequenza cardiaca e rischio di depressione

Numerose ricerche hanno riportato una riduzione dell'HRV nei pazienti con disturbo depressivo maggiore rispetto a individui sani e che questa condizione si può osservare per tutte le fasce di età (Kemp et al., 2010). Inoltre, depressione e disturbi cardiovascolari risultano correlati (Shaffer et al., 2014). Infatti, è stato osservato che i sintomi depressivi sono fattori di rischio per lo sviluppo di malattie cardiovascolari, come ipertensione (Meng et al., 2012), infarto del miocardio (van der Kooy et al., 2007; Wu et al., 2016) e malattia coronarica (Rugulies, 2002; Nicholson et al., 2006). Al contrario, quasi il 20% dei pazienti con disturbi cardiovascolari sopravvissuti a infarto del miocardico ha manifestato sintomi depressivi in seguito l'evento medico acuto (Thombs et al., 2014). In una recente metanalisi sono state evidenziate differenze tra individui con depressione e controlli sani in diverse misure della HRV. L'analisi delle misure nel dominio delle frequenze ha trovato riduzioni consistenti nelle HF, LF mentre il rapporto LF/HF si è dimostrato significativamente più alto (Figura 2.8). Nel dominio del tempo le riduzioni osservate riguardavano i parametri di RMSSD (Figura 2.7), SDNN.

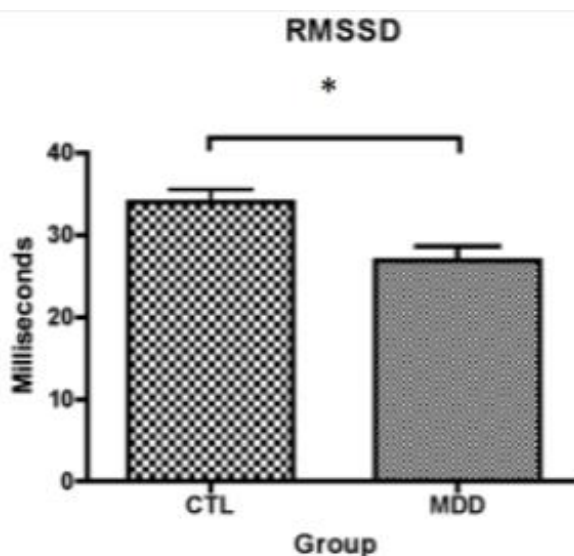


Figura 2.7. Valori medi dei RMSSD tra i due gruppi. CTL=controlli. MDD=individui con depressione. Il grafico mostra differenze significative di RMSSD tra il gruppo dei controlli e il gruppo di individui con depressione (Tratto da: Kemp et al., 2012).

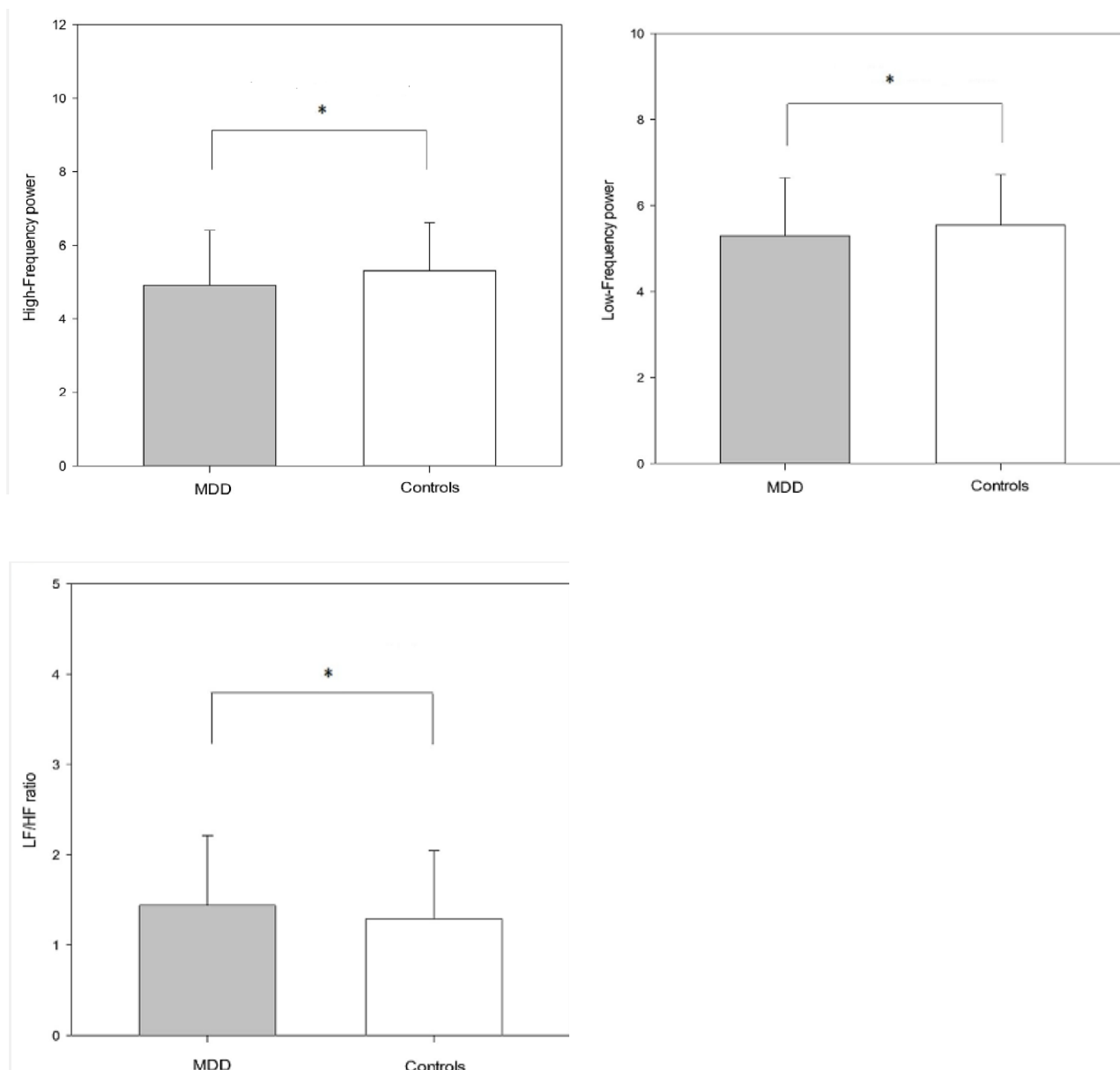


Figura 2.8. Valori medi di HF, LF, LF/HF ratio, per i due gruppi. Controls= controlli. MDD= individui con depressione. Tutti i grafici mostrano differenze significative dell'HRV nel dominio delle frequenze tra i controlli ed individui con depressione (Tratto da: Yeh et al., 2016).

Questi risultati suggeriscono quindi anomalie generali delle funzioni autonome nei soggetti con depressione piuttosto che specifiche (Koch et al., 2019). Kemp e colleghi (2010) hanno osservato invece riduzioni della HRV maggiori nelle misure che sono legate principalmente all'attività vagale (HF e RMSSD) a dimostrazione del fatto che una riduzione del tono vagale è un correlato fisiologico caratteristico della depressione. Differenze delle HF-HRV sono state trovate anche in bambini e adolescenti con depressione rispetto ai soggetti sani. Negli anziani le differenze delle HF-HRV tra soggetti sani e soggetti con sintomi depressivi tendono a diminuire, una possibile

spiegazione a sostegno di ciò potrebbe essere che l'influenza vagale sul cuore si riduce con il progredire dell'età (Koenig et al., 2016). Inoltre, la gravità del disturbo depressivo e l'HRV sono negativamente correlati; per cui più è grave il disturbo minore sarà l'HRV. Questa associazione è importante poiché ci permette di stimare la gravità del disturbo e dimostra perché si osservino misure minori di HRV nei soggetti con una depressione caratterizzata dalla prevalenza di sintomi di tipo somatico (ad esempio sonno affaticamento e cambiamenti di appetito) che sono esperite dai pazienti che soffrono delle forme di depressione ritenute più gravi (de Jonge et al., 2007; Messerotti Benvenuti et al., 2015).

A sostegno di questo sono stati sviluppati degli studi che hanno indagato come l'HRV potesse essere un indice predittivo per lo sviluppo della depressione. Analizzando la popolazione sana Carnevali e colleghi (2018) tramite uno studio longitudinale hanno confermato l'associazione negativa fra HRV e depressione ed hanno dimostrato come l'HRV sembra poter predire in un arco temporale di 3 anni lo sviluppo di sintomi depressivi. Jandackova e colleghi (2016) hanno offerto un ulteriore supporto alla teoria tramite un ulteriore studio prospettico, sempre svolto su una popolazione sana, che ha osservato come questi individui, caratterizzati da una HRV bassa, avevano maggiori possibilità di sviluppare sintomi depressivi misurati in un follow up effettuato dopo 10 anni.

Bassi valori di HRV non sono presenti solo in soggetti che sperimentano episodi acuti di depressione, ma sono rilevabili anche in individui che manifestano un maggior rischio di sviluppare il disturbo (Basset et al., 2016). Uno studio di Dell'Acqua e colleghi (2020) ha misurato l'HRV a riposo in soggetti con depressione subclinica (disforia) e depressione pregressa in remissione. I risultati hanno mostrato che nei soggetti con disforia e in remissione si osservava una modulazione vagale cardiaca ridotta, misurata attraverso gli indici nel dominio del tempo (SDNN) e delle frequenze (HF), rispetto ai soggetti di controllo (Figura 2.9).

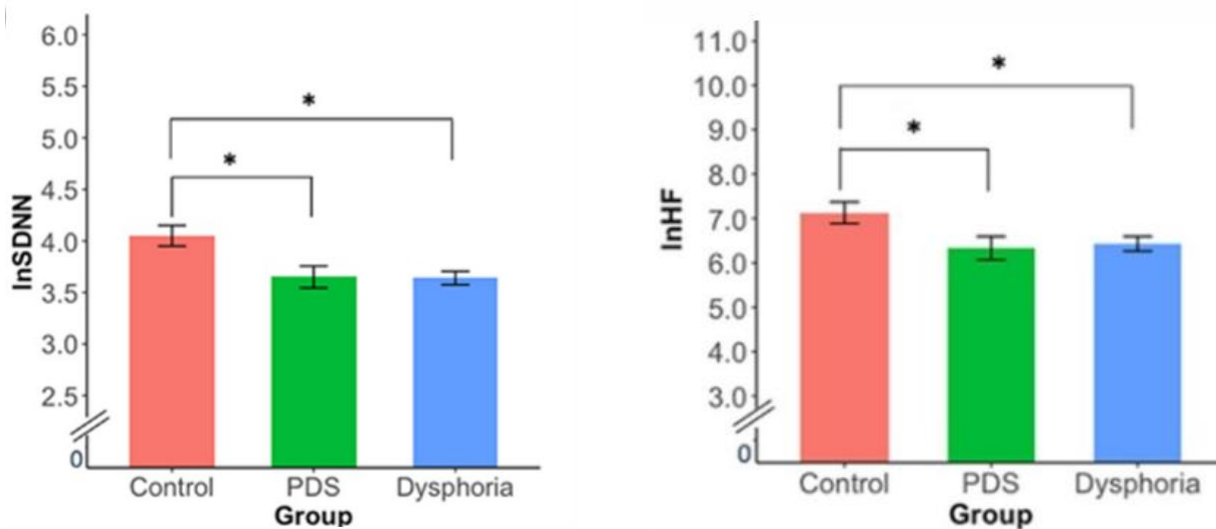


Figura 2.9. Valori medi di lnSDNN per i tre gruppi. Control= controlli; PDS= gruppo con sintomi depressivi progressivi; e dysphoria = gruppo con disforia. Entrambi i grafici mostrano differenze significative dell'HRV tra i controlli e gli altri due gruppi. Tali differenze si osservano sia nel dominio del tempo (lnSDNN) sia nel dominio delle frequenze (lnHF) (Tratto da: Dell'Acqua et al., 2020).

Come descritto nel capitolo precedente, un'altra condizione di rischio è avere familiarità per la depressione. Una storia materna di depressione, soprattutto postnatale, è stata infatti associata ad un aumento della frequenza cardiaca e ad una modulazione vagale inferiore nel bambino. Le cause di queste alterazioni autonome cardiache sembrano dipendere dall'eredità di un profilo genetico sfavorevole e dall'esposizione a *stressor* ambientali associati alla psicopatologia materna (Kim-Cohen et al., 2005). In alcuni studi genetici sono state osservate variazioni dell'enzima di conversione dell'angiotensina in soggetti con disturbo dell'umore associate ad una modulazione vagale inferiore (Thayer et al., 2003). Allo stesso modo, il gene $\alpha 2C$ -adrenergico è stato implicato sia nei cambiamenti dell'HRV che nella fisiopatologia dei disturbi dell'umore (Neumeister et al., 2005; 2006). Tra le cause ambientali troviamo invece che i sintomi psichiatrici materni postnatali rappresentano un ostacolo alla creazione una diade funzionale madre-figlio (Nicol-Harper et al., 2007). Un'interazione fisica madre-bambino efficace e sensibile è importante e permette la maturazione del sistema vagale (Feldman et al., 2003).

In generale, questi dati suggeriscono che una ridotta modulazione vagale cardiaca rappresenti un fattore di vulnerabilità di depressione. Quindi, le misure dell'HRV possono essere utilizzate come uno strumento prezioso non solo per il riconoscimento di depressione clinica conclamata ma anche come indici precoci della malattia in individui vulnerabili. Questo permette di facilitare

l'identificazione di persone a rischio di depressione che in un'ottica preventiva possono beneficiare di interventi psicologici mirati e tempestivi (Basset et al., 2016).

2.3 La variabilità della frequenza cardiaca e la ruminazione

I livelli di HRV sono stati anche documentati in relazione alla ruminazione. Come già illustrato nel precedente Capitolo, la ruminazione comporta pensieri ripetitivi associati a sintomi, cause e conseguenze dei propri sentimenti negativi (Nolen-Hoeksema et al., 2008). A livello fisiologico, la ruminazione è stata associata ad una ridotta HRV (Task Force, 1996). Infatti, alcuni studi hanno dimostrato che gli individui indotti sperimentalmente a utilizzare la ruminazione in laboratorio o che utilizzavano la ruminazione abitualmente, avevano una riduzione dell'HRV e tale riduzione era rilevabile già dall'infanzia (Ottaviani et al., 2009; Ottaviani & Shapiro, 2011; Ottaviani et al., 2015; Ottaviani et al. al., 2017).

Dato che la tendenza a ruminare è associata in modo prospettico con un aumento dei sintomi depressivi e che bassi valori di HRV sono associati con ruminazione e sintomi depressivi, uno studio longitudinale su un campione di individui sani di Carnevali e colleghi (2018) ha voluto esaminare se l'HRV potesse configurarsi come mediatore tra questi due fattori in un periodo di tre anni. I risultati hanno dimostrato una relazione inversa e persistente tra ruminazione e HRV a riposo e si sono confermate le ipotesi dell'HRV come mediatore. Infatti, l'HRV misurata al tempo intermedio (tempo 1) mediava l'associazione tra ruminazione al tempo 0 e sintomatologia depressiva al tempo 2 (Figura 2.8). Questi risultati suggeriscono che il tono vagale ridotto negli individui con alti livelli di ruminazione potrebbe essere implicato nello sviluppo di sintomi depressivi in una popolazione non clinica. A sostegno di ciò uno studio di Dell'Acqua e colleghi (2021) ha indagato il ruolo dell'HRV nel potenziare l'associazione tra sintomi depressivi e ruminazione in un campione di soggetti sani con diversi gradi di sintomi depressivi. I risultati delle analisi hanno dimostrato che le misure del tono vagale dell'HRV, SDNN e HF, risultavano essere dei moderatori significativi dell'associazione tra ruminazione e sintomi depressivi. Inoltre, associazione era maggiore per individui con livelli più bassi di HRV (Figura 2.9). Pertanto, HRV e ruminazione sembrano interagire tra di loro nel determinare la gravità del disturbo depressivo e possono diventare dei bersagli clinici nella prevenzione e nel trattamento di tali sintomi (Dell'Acqua et al., 2021)

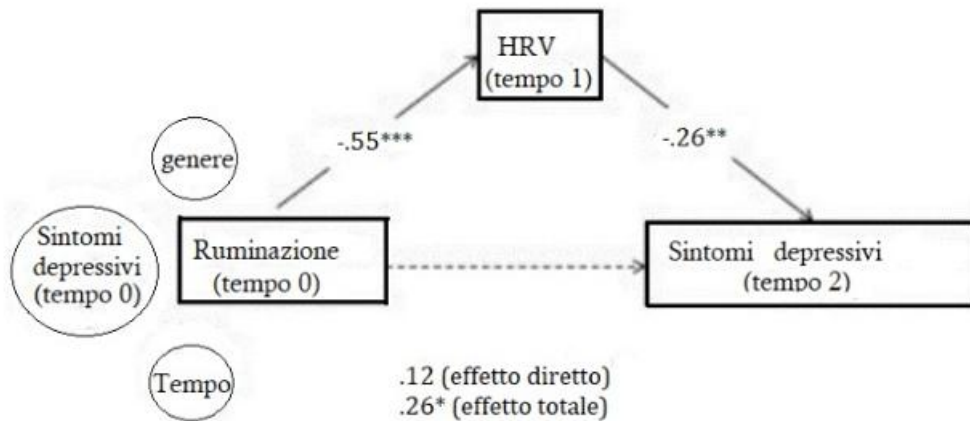


Figura 2.8. Diagramma che illustra come la tendenza a ruminare (tempo 0) si configuri come un fattore di rischio per i sintomi depressivi (tempo 2) con un importante ruolo di mediazione dell'HRV (tempo 1) (Tratto da: Carnevali et al., 2018).

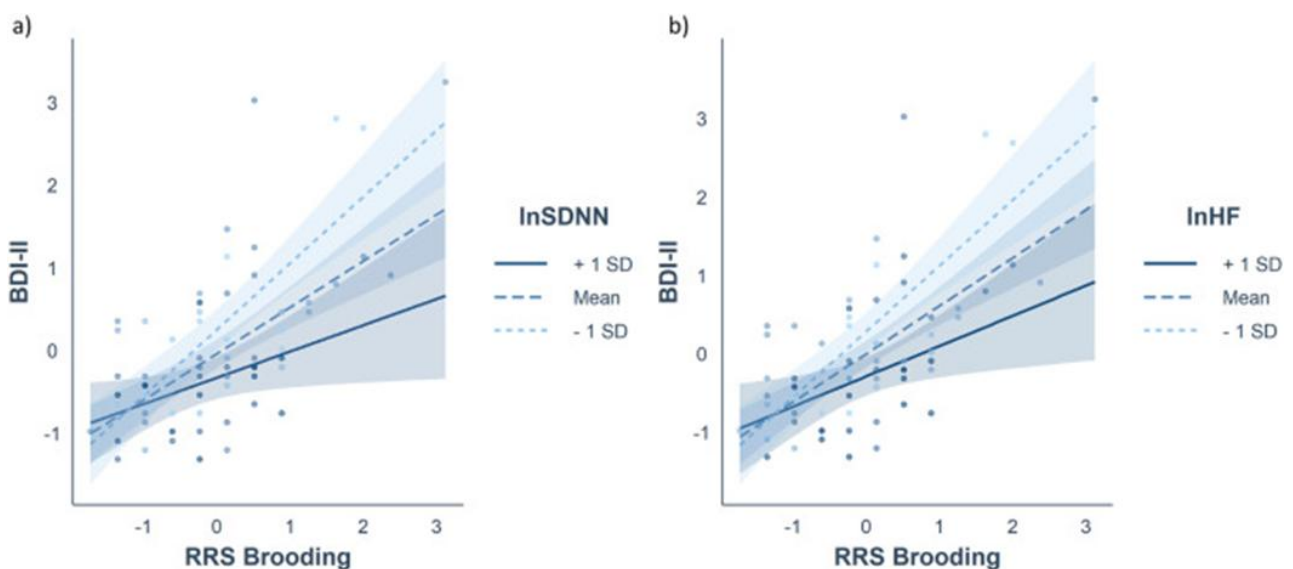


Figura 2.9. Il grafico mostra il ruolo moderatore del tono vagale dell'HRV ($\ln\text{SDNN}$ e $\ln\text{HF}$) nell'associazione tra sintomi depressivi (punteggi BDI-II) e ruminazione (RRS Brooding). *Nota.* BDI-II = *Beck Depression Inventory-II*; RRS Brooding = *Ruminative Response Scale*; $\ln\text{SDNN}$ = valore logaritmico della deviazione standard di tutti gli intervalli NN; $\ln\text{HF}$ = valore logaritmico della potenza ad alta frequenza (Tratto da: Dell'Acqua et al., 2021).

L'associazione che è stata trovata tra HRV, ruminazione e sintomi depressivi può essere ricercata anche all'interno dei meccanismi neurofisiologici in comune tra di loro. Nel modello di integrazione neuroviscerale l'HRV si configura come un indice del buon funzionamento della CAN, implicata nell'integrazione di informazioni che provengono da numerosi sistemi, tra cui anche processi emotivi (Mather & Thayer, 2018; Thayer & Lane, 2000; Thayer et al., 2009). All'interno di

questa rete neurale prefrontale-sottocorticale è stata riscontrata una ridotta connettività funzionale in individui con HRV basso (Mather & Thayer, 2018; Sakaki et al., 2016; Thayer et al., 2012). Tale riduzione è stata osservata anche in individui con sintomi depressivi o che hanno la tendenza a ruminare (Mather & Thayer, 2018; Sakaki et al., 2016; Thayer et al., 2012; Disner et al., 2011).

In conclusione, sia la tendenza a ruminare che i bassi livelli di HRV sembrano essere dei buoni predittori per i sintomi depressivi. Tuttavia, nella familiarità non sono ancora stati indagati questi fattori e la loro interazione in individui privi di sintomi depressivi.

PARTE SECONDA

CAPITOLO 3

LA RICERCA

3.1 Introduzione e ipotesi dello studio

Nei capitoli precedenti sono state illustrate le caratteristiche principali della depressione clinica. Dal quadro, è emerso come la depressione rappresenti una condizione psicopatologica caratterizzata dalla presenza di un tono dell'umore particolarmente deflesso e/o perdita di piacere accompagnato da sintomi cognitivi, somatici, affettivi e psicomotori che ostacolano il normale funzionamento della vita di una persona. Inoltre, il disturbo depressivo maggiore è stato anche associato ad un enorme onere economico derivante dalla perdita di produttività del lavoro (Wang et al., 2003). Date queste premesse il Patto europeo per la salute e il benessere mentale ha evidenziato l'importanza della prevenzione e la diagnosi precoce (Commissione Europea di Bruxelles 2008, 2014). Una soluzione riguarda quella di individuare fattori di rischio associati al disturbo. I dati più consistenti relativi ai fattori di vulnerabilità nello sviluppo della depressione riguardano quelli sulla familiarità per il disturbo (Gotlib et al., 2014). Infatti, gli studi sui figli adottati e sui gemelli hanno dimostrato che il disturbo depressivo maggiore presenta stime di ereditabilità elevate. Nello specifico, si è stimato che circa il 37% dei casi di depressione siano ereditabili (Sullivan et al., 2000; Uher, 2014). Tuttavia, i meccanismi sottostanti al rischio di depressione per il disturbo non sono ancora chiari. Per esaminare la vulnerabilità per il disturbo, uno degli approcci più utili è quello di prendere in esame i figli di genitori con una storia di depressione che però risultano privi di sintomi.

Una caratteristica centrale della depressione che potrebbe anche contribuire al rischio di depressione nelle persone con familiarità è la ruminazione. La ruminazione è definita come la tendenza a rispondere al proprio umore negativo con un pensiero ripetitivo e rigido sui propri sintomi, sulle loro possibili cause e conseguenze in modalità passiva (Nolen-Hoeksema et al., 2008). Questo tipo di regolazione delle emozioni disadattiva sembra predire sia la durata che la gravità dei sintomi depressivi (Abela & Hankin, 2011). Inoltre, la ruminazione è stata descritta nel rischio familiare di depressione: i figli di madri con depressione presentano livelli più elevati di ruminazione rispetto ai figli di genitori che non hanno mai sofferto di depressione (Gibb et al., 2012; Woody et al., 2016). Tuttavia, la maggior parte degli studi che hanno esaminato la presenza di ruminazione nelle persone con familiarità per depressione hanno incluso partecipanti che presentavano già sintomi depressivi e questo può ridurre la possibilità di differenziare la vulnerabilità per la depressione dalla manifestazione del disturbo (Gotlib et al., 2014).

Uno dei meccanismi psicofisiologici principali sottostanti all'associazione tra ruminazione e depressione è lo sbilanciamento del sistema autonomo (Carnevali et al., 2018; Dell'Acqua et al., 2021). In particolare, nel secondo capitolo è stata definita e descritta la variabilità della frequenza cardiaca (HRV) che riflette principalmente il controllo vagale sul cuore (Shaffer & Ginsberg, 2017). Tale misurazione viene utilizzata come indice di bilanciamento autonomo, il quale rappresenta le capacità dell'individuo di rispondere in modo adeguato e flessibile in ambienti dinamici e mutevoli (Task Force, 1996). Livelli elevati di HRV rappresentano una migliore abilità a rispondere in modo adattivo ai cambiamenti dell'ambiente e sono associati con un'efficiente capacità di regolazione emozionale (Friedman & Thayer, 1998; Thayer et al., 2012; Thayer & Lane, 2000). Dall'altra parte, ridotti livelli di HRV riflettono una regolazione ed elaborazione delle emozioni maladattiva (Park & Thayer, 2014). Infatti, in soggetti che tendono ad utilizzare la ruminazione sono stati osservati livelli di HRV più bassi (Ottaviani et al., 2009; Ottaviani & Shapiro, 2011; Ottaviani et al., 2015; Ottaviani et al., 2017).

Una ridotta HRV è stata documentata in persone con disturbo depressivo maggiore (Kemp et al., 2010) o con vulnerabilità per il disturbo depressivo (Carnevali et al., 2018; Dell'Acqua et al., 2020; Messerotti Benvenuti et al., 2015). Alcuni studi longitudinali hanno osservato il potere predittivo di tale misurazione in soggetti sani, in cui più bassi valori di HRV, erano associati a maggiori probabilità di sperimentare sintomatologia depressiva in valutazioni successive (Carnevali et al., 2018; Jandackova et al., 2016). Nonostante l'associazione tra depressione e ridotta HRV sia stata ampiamente documentata, pochi studi si sono focalizzati sullo studio della HRV come indice di vulnerabilità della condizione. Infatti, se la HRV sia un fattore di rischio associato alla familiarità per depressione non è chiaro.

L'obiettivo del presente studio era, quindi, d'indagare sia i livelli di ruminazione che di HRV a riposo come potenziali indicatori psicologici e psicofisiologici precoci di vulnerabilità di depressione maggiore. A questo fine, la ruminazione e l'HRV a riposo sono state valutate in giovani adulti ad alto rischio di sviluppo di depressione (ma senza sintomi depressivi) rispetto ad un gruppo di controllo composto da partecipanti senza familiarità. Basandosi sulla letteratura, è stato ipotizzato che, similmente ai soggetti con depressione clinica, gli individui con familiarità per il disturbo depressivo avrebbero presentato una ridotta HRV e alti livelli di ruminazione rispetto ad un campione di controlli sani senza familiarità. Infine, sono state esplorate possibili differenze tra i due gruppi nella relazione tra i livelli di ruminazione e HRV a riposo.

3.2 Partecipanti

Hanno partecipato allo studio 50 soggetti volontari, assegnati a due gruppi sulla base dei punteggi ottenuti al *Family History Screen* (FHS). Il reclutamento dei partecipanti è avvenuto online, tramite l'utilizzo di social media e siti di reclutamento dell'Università degli Studi di Padova. Al fine di escludere la presenza di sintomi depressivi attuali o pregressi è stato utilizzato il *Beck Depression Inventory-II* (BDI-II; Beck et al., 1996; Ghisi et al., 2006). Inoltre, la presenza di DDM attuale o passata e/o di altre condizioni psicopatologiche nei parenti di primo grado è stata valutata utilizzando la versione online del *Family History Screen* (FHS; Weissman, 2000). Venticinque partecipanti, 21 femmine e 4 maschi, che avevano ottenuto un punteggio inferiore a 12 nella scala BDI-II e avevano almeno un parente di primo grado con una storia di DDM, sono stati assegnati al gruppo sperimentale. Gli altri venticinque partecipanti, diciotto femmine e sette maschi, sono stati assegnati al gruppo di controllo. In particolare, tali soggetti avevano ottenuto un punteggio inferiore a 12 al BDI-II e non avevano parenti di primo grado con storia di DDM.

Oltre alla presenza di sintomi depressivi, rilevati BDI-II con un punteggio superiore a 12, gli altri criteri di esclusione erano: la presenza di patologie neurologiche che avrebbero potuto interferire con le misure psicofisiologiche della frequenza cardiaca; utilizzo di farmaci psicotropi (es., antidepressivi, abuso di droghe, storia passata o attuale di patologie psichiatriche). Tutti i partecipanti hanno letto, compreso e firmato il consenso informato.

I due gruppi non si differenziavano significativamente per genere ($\chi^2 = 1.049, p = .310$) età ($t_{(48)} = 0.715, p = .478$) e punteggi al BDI-II ($t_{(48)} = 0.249; p = .805$). Le statistiche descrittive sono riportate nella Tabella 3.1.

	Controlli	Con familiarità
Età (anni)	22.8 (2.56)	22.4 (1.71)
Genere (%)	72	84
F)		
BDI-II	6.44 (3.10)	6.64 (2.56)

Tabella 3.1. Variabili demografiche e punteggi BDI-II per gruppo. Per il calcolo del *p-value* relativo all'età e al BDI-II è stato utilizzato il *t-test*; per quello relativo al genere è stato utilizzato il test chi quadrato. *Note:* i dati continui sono riportati in M (SD) e i dati categorici in %. M = media; SD = deviazione standard; BDI-II = *Beck Depression Inventory*; F = femmine.

3.3 Strumenti

Lo studio è stato interamente condotto da remoto tramite piattaforme *online*. In seguito ad un preliminare raccordo anamnestico, sono state rilevate misure psicologiche e fisiologiche. Per le misure psicologiche sono stati utilizzati i questionari per la valutazione dei sintomi depressivi e un questionario per valutare la presenza di familiarità per condizioni psichiatriche. Mentre le misure psicofisiologiche riguardavano la registrazione a distanza dell'HRV tramite l'utilizzo di un'applicazione per smartphone, *Camera Heart Rate Variability*, fornita ai partecipanti dall'Università di Padova.

Raccordo anamnestico. Attraverso la piattaforma *Google Moduli* i partecipanti hanno risposto ad alcune domande utili ad assicurarsi l'idoneità alla partecipazione in riferimento ai criteri di esclusione (uso di sostanze stupefacenti/farmaci, disturbo mentale conclamato e/o malattia neurologica).

Misure psicologiche. La versione italiana del *Beck Depression Inventory* (BDI-II, Ghisi et al., 2006) è stata somministrata come misura affidabile della gravità degli attuali sintomi depressivi nelle ultime due settimane. Il BDI-II è un questionario di 21 *item*, ciascuno con una scala *Likert* a quattro punti. Il punteggio totale va da 0 a 63, con punteggi più alti che riflettono maggiori sintomi depressivi. Nella versione italiana, un punteggio di 12 è stato riportato come il punteggio di *cut-off* ottimale per discriminare tra individui con e senza sintomi depressivi (Ghisi et al., 2006).

In questo studio, la versione italiana del FHS (Weissman, 2000) è stato adattato per essere somministrato *online*. Si tratta di un questionario *self-report* utilizzato per raccogliere informazioni sulla storia o la presenza di una condizione psichiatrica dei parenti biologici di primo grado dei partecipanti. Nello specifico, L'FHS è composto da 17 *item* i quali rilevano la presenza di sintomi relativi a 15 disturbi psichiatrici ed eventuali tentativi di suicidio. Il questionario prevede domande specifiche sulle caratteristiche psicopatologiche di tutti i membri della famiglia di primo grado. Per avere informazioni circa la familiarità della depressione sono state prese in considerazione le risposte agli *item* 7, 8, 9, che rilevano la presenza di umore depresso, astenia e disturbi del sonno. L'FHS ha mostrato un'elevata sensibilità (Milne et al., 2009) e validità per depressione maggiore, disturbi d'ansia, disturbo da uso di sostanze e tentativi di suicidio (Weissman, 2000).

Per valutare la ruminazione è stata utilizzata la versione italiana della *Ruminative Response Scale* (RRS; Nolen-Hoeksema & Morrow, 1991; Palmieri et al., 2007). Questa scala permette di valutare quanto spesso i soggetti utilizzano la ruminazione per gestire il proprio umore negativo. Gli *item* valutavano quindi la frequenza dei soggetti a concentrarsi su di sé ("Perché reagisco in questo

modo”), sui sintomi (“Penso a quanto sia difficile concentrarsi”) e sulle possibili cause/conseguenze del loro umore (“Mi allontanano e penso al perché mi sento così”). L'RRS ha mostrato elevata affidabilità e validità (Nolen-Hoeksema et al., 1994; Treynor et al., 2003).

3.4 Registrazione della frequenza cardiaca

I dati sulla frequenza cardiaca sono stati acquisiti tramite l'utilizzo di un'applicazione per *smartphone*, *Camera Heart Rate Variability*, che registra il segnale cardiaco tramite la pletismografia. La fotopletismografia (PPG) è metodo di misurazione ottica che rileva la variazione del volume del sangue nel tessuto sottocutaneo. Viene eseguito grazie all'utilizzo di un rilevatore periferico (in questo caso, la telecamera del telefono) che viene posizionato sui polpastrelli delle dita delle mani, comprendente una fotocellula e una sorgente luminosa. La fotocellula viene colpita da stimoli riflessi in rapporto al grado di vascolarizzazione del sistema esaminato. Gli indici dell'HRV a riposo calcolati tramite la PPG sono altamente correlati con quelli ottenuti utilizzando la registrazione ECG, considerata il *gold standard* per questo tipo di misura psicofisiologica (Menghini et al., 2019). Le registrazioni PPG di *Camera Heart Rate Variability* hanno mostrato un'accuratezza soddisfacente (Pai et al., 2018). Per la registrazione degli intervalli RR è stata utilizzata la fotocamera dello *smartphone* dei partecipanti come ricevitore di luce mentre la torcia a LED è stata utilizzata come fonte di luce. La registrazione continua è avvenuta per 1 minuto. Gli intervalli picco-picco sono stati identificati da un algoritmo di rilevamento del picco basato su un algoritmo di *slope inversion*, comprendente le procedure di correzione automatica degli artefatti (Pai et al., 2018).

Ai partecipanti sono state fornite le istruzioni su come eseguire correttamente la registrazione PPG. Le richieste riguardavano quella di tenere una posizione eretta da seduti e di rimanere soli in una stanza tranquilla lontano da rumori o luci troppo forti. In seguito, i partecipanti dovevano posizionare la fotocamera del proprio *smartphone* sul dito indice della mano in modo tale che alla fotocamera non venisse applicata alcuna pressione eccessiva proveniente dal dito. Infine, è stato chiesto respirare normalmente e di evitare di muoversi durante la raccolta dei dati.

3.5 Riduzione e analisi dei dati HRV

Tutti i dati analizzati avevano una precisione di misurazione del 90%. Nella valutazione dell'HRV gli intervalli tra le onde RR sono stati analizzati *offline* utilizzando il software di analisi *Kubios HRV 3.3.1* (Matlab, Kuopio, Finlandia). In particolare, sono stati utilizzati periodi di frequenza cardiaca stabile della durata di 30 secondi nella registrazione di 1 minuto. È stata scelta la registrazione con livelli di accuratezza maggiore tra tre registrazioni effettuate per ogni partecipante (Munoz et al., 2015). Gli artefatti sono stati corretti grazie all'applicazione di un metodo di

interpolazione *spline* cubica. Il valore quadratico medio delle differenze tra gli intervalli interbattito adiacenti (rMSSD), espresso in ms è stato calcolato come un indice della variabilità a breve termine della frequenza cardiaca. Questo perché dalla letteratura l'rMSSD è un indice altamente sensibile alla fluttuazione dell'alta frequenza di HRV ed è associato all'attività parasimpatica sul cuore (Laborde et al., 2017; Task Force, 1996). Inoltre, tra le misure dell'HRV nel dominio del tempo, l'rMSSD è stata considerata come la più precisa per registrazioni a breve termine (Laborde et al., 2017; Task Force, 1996) e la misura più valida per registrazioni HRV (ultra) brevi (Munoz et al., 2015). Infine, questo indice rispetto ad altri indici, nel dominio del tempo e della frequenza, è quello meno suscettibile agli artefatti respiratori e di movimento (Penttilä et al., 2001).

Procedura

A causa delle restrizioni applicate in Italia durante la pandemia COVID-19 tutte le fasi dello studio sono state svolte *online*. Il reclutamento è stato effettuato utilizzando differenti piattaforme *social* e siti di reclutamento fornite dall'Università degli Studi di Padova. Ai partecipanti è stato inviato un *link* per accedere ai questionari di raccordo anamnestico e quelli che misuravano le misure psicologiche (BDI-II, FHS) relativi ai criteri d'inclusione dello studio. Dopo la fase di reclutamento, ai partecipanti selezionati è stato chiesto di astenersi da attività fisica, cibo, alcol, caffeina e nicotina nelle quattro ore precedenti lo studio *online* allo scopo di evitare le influenze di questi fattori sul sistema nervoso autonomo. Sono state inviate le istruzioni sullo svolgimento dello studio e sulla registrazione PPG tramite *smartphone* dell'HRV per *e-mail*. In seguito, è stato fissato un appuntamento per la registrazione dei dati. Una volta effettuate tre registrazioni da 1 minuto l'una i partecipanti hanno inviato i propri dati allo sperimentatore, il quale a sua volta, gli ha inviato un URL ai partecipanti per accedere alla versione online dell'RRS.

3.6 Analisi statistiche

Tutte le analisi dello studio sono state eseguite utilizzando il *software* JAMOVI. Per confrontare i livelli di ruminazione (punteggi RRS) e HRV (valori rMSSD) tra i due gruppi è stata utilizzato il *t*-test. Per esplorare possibili differenze tra i due gruppi nella relazione tra i livelli di ruminazione e HRV a riposo è stata condotta una regressione logistica. In particolare, i valori dell'HRV e i livelli di ruminazione e la loro interazione sono stati scelti come variabili indipendenti, mentre la variabile dipendente era il gruppo di appartenenza (familiarità, controllo). Per evitare problemi di multicollinearità, tutte le variabili sono state centrate e scalate: la media di ciascuna variabile è stata sottratta al valore di ciascun partecipante e il risultato è stato diviso per la deviazione standard della

distribuzione della variabile coinvolta. Infine, la correlazione tra la ruminazione e l'HRV è stata esplorata.

3.7 Risultati

Differenze tra i due gruppi nella ruminazione e HRV

Il *t*-test ha rivelato differenze statisticamente significative tra il gruppo con familiarità e il gruppo di controllo nell'RRS ($t_{(48)} = -3.21, p = .002$) e rMSSD ($t_{(48)} = 3.72, p = < .001$). In particolare, il gruppo con familiarità (media RRS \pm DS = 45.7 ± 12.1) ha ottenuto un punteggio significativamente più alto di RRS rispetto al gruppo di controllo (media RRS \pm DS = 36.3 ± 8.21) (Figura 3.1). Inoltre, nel gruppo con familiarità (media rMSSD \pm DS = 3.74 ± 0.36) i livelli di rMSSD erano significativamente inferiori rispetto a quelli del gruppo controllo (media rMSSD \pm DS = 4.13 ± 0.37) (Figura 3.2).

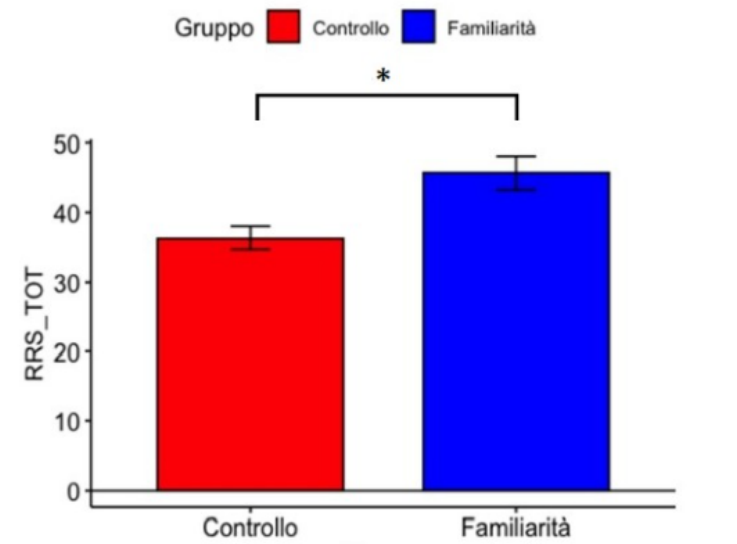


Figura 3.1. Media dei livelli di ruminazione del gruppo dei controlli e del gruppo con familiarità. *Note.* L'asterisco (*) indica una differenza statisticamente significativa; le barre rappresentano l'errore standard; RRS_TOT = *Ruminative Response Scale*.

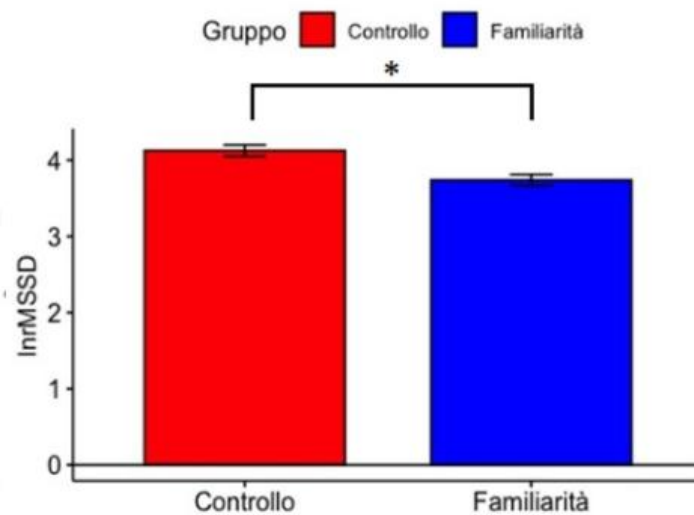


Figura 3.2. Media dei valori dell'HRV (lnRMSSD) nel gruppo di controllo e nel gruppo con familiarità *Note.* L'asterisco (*) indica una differenza statisticamente significativa; le barre rappresentano l'errore standard; lnRMSSD = valore logaritmico del valore quadratico medio delle differenze tra IBI adiacenti.

Il contributo della ruminazione e dell'HRV nel predire il rischio familiare per depressione

La regressione logistica ha mostrato che sia la ruminazione ($\beta = 1.22, p = .009$) che l'rMSSD ($\beta = -1.68, p = .007$) risultano dei predittori statistici nel determinare l'appartenenza al gruppo con familiarità, mentre la loro interazione non è risultata significativa ($\beta = -.3872, p = .55$). In particolare, è stato osservato che al diminuire di un punto nei valori di rMSSD aumenta la probabilità di essere del gruppo dei familiari di 0.19. Invece, un aumento di un punto dei valori di RRS aumenta la probabilità di essere del gruppo con familiarità di 3.40 (Tabella 3.4).

Predittori	Estimate	SE	Z	p	Odds ratio	Lower	Upper
lnRMSSD	-1.68	0.62	- 2.70	.007	0.19	0.06	0.63
RRS	1.22	0.47	2.59	.009	3.40	1.35	8.51
lnRMSSDc x RRS	-.39	0.65	-0.60	.550	0.69	0.19	2.43

Tabella 3.4 Risultati della regressione logistica del contributo della ruminazione e HRV e della loro interazione nel predire il rischio familiare di depressione. *Note.* RRS = punteggio totale *Ruminative Responses Scale*; lnRMSSD = valore logaritmico del valore quadratico medio delle differenze tra IBI adiacenti.

Correlazioni

Non è emersa una correlazione significativa inversa tra i punteggi RRS e i livelli di rMSSD ($r = -0.136, p = .346$).

3.8 Discussione e conclusioni

L'obiettivo dello studio era quello di indagare se la ruminazione e l'HRV rappresentassero dei fattori psicologici e fisiologici precoci di vulnerabilità per la depressione. A tale scopo, sono stati analizzati i livelli di ruminazione e HRV a riposo in soggetti che avevano una storia familiare di depressione e che non presentavano sintomi depressivi rispetto ad una popolazione di individui di controllo sani e senza familiarità. Sulla base della letteratura precedente che ha documentato bassi livelli di HRV e alti livelli di ruminazione negli individui con depressione clinica e depressione subclinica (Carnevali et al., 2018; Dell'Acqua et al., 2020; Kemp et al., 2010; Messerotti Benvenuti et al., 2015; Nolen-Hoeksema, 1991; Nolen-Hoeksema et al., 1994), è stato ipotizzato che le persone con familiarità per la depressione presentassero una ridotta HRV ed elevati livelli di ruminazione rispetto ad un gruppo di controllo.

In linea con le ipotesi dello studio, i risultati hanno rivelato maggiori livelli di ruminazione nel gruppo con familiarità. Questi risultati confermano l'ipotesi di un uso abituale di strategie di regolazione disadattive anche in soggetti a rischio e privi di sintomi depressivi veri e propri (Carnevali et al., 2018). Ciò suggerisce che la ruminazione, oltre ad essere un correlato della depressione maggiore, potrebbe rappresentare anche un indice precoce di vulnerabilità per il disturbo.

Per quanto riguarda l'HRV, come misura affidabile del controllo vagale sul cuore è stata utilizzata l'rMSSD, la quale quantifica le variazioni a breve termine e ad alta frequenza dell'intervallo R-R dovute esclusivamente all'attività del sistema nervoso parasimpatico (Task Force, 1996). In linea con le ipotesi dello studio, è stato osservato che i soggetti con familiarità per il disturbo depressivo maggiore presentano bassi livelli di rMSSD, indice di scarso controllo vagale, rispetto ai controlli. Quindi, i valori di rMSSD si dimostrano predittivi della familiarità per il disturbo depressivo. Ciò estende i risultati di studi precedenti che avevano riportato riduzioni dell'HRV in altre condizioni di rischio, per esempio, individui con sintomi depressivi pregressi e disforia (Bassett et al., 2016; Dell'Acqua et al., 2020; Woody et al., 2014). Tali risultati suggeriscono, in modo analogo alla ruminazione, come questo indice psicofisiologico si configuri non solo come un mero correlato del disturbo depressivo ma anche come un indicatore precoce di vulnerabilità associata alla malattia.

Non è emersa una correlazione significativa tra le misure della ruminazione e dell'HRV. Questo risultato è in contrasto con uno studio precedente in cui è stata riscontrata una correlazione negativa statisticamente significativa tra ruminazione e HRV in una popolazione di individui sani (Carnevali et al., 2018). Inoltre, altri studi hanno documentato un effetto di modulazione della HRV nella relazione tra ruminazione e sintomi depressivi (Carnevali et al., 2018; Dell'Acqua et al., 2021).

Tuttavia, all'interno del presente studio tutti i soggetti avevano ottenuto un punteggio al BDI-II inferiore a 12 e quindi risultavano privi di sintomi depressivi. Secondo il modello di integrazione neuroviscerale, l'HRV è un indice di integrità del CAN. Una ridotta connettività funzionale tra le strutture del CAN è stata trovata non solo nei soggetti con ridotta HRV ma anche in soggetti con depressione. Inoltre, una scarsa integrità della CAN ha anche un impatto negativo sulla flessibilità cognitiva che è associata alla ruminazione (Mather & Thayer, 2018; Sakaki et al., 2016; Thayer et al., 2012; Disner et al., 2011). Una possibile spiegazione della mancata interazione tra HRV e ruminazione potrebbe risiedere nel fatto che, essendo i soggetti di questo studio privi di sintomi depressivi, le alterazioni del CAN potrebbero essere più lievi (Wackerhagen et al., 2017). Infatti, in questo studio i soggetti presentano livelli di HRV più alti rispetto agli studi in cui sono stati inclusi individui con sintomi depressivi, dove è stata trovata un'interazione tra HRV e ruminazione (Carnevali et al., 2018; Dell'Acqua et al., 2021). Sono necessari futuri studi per testare la relazione tra ruminazione e HRV in individui a rischio di sviluppare depressione.

Nel loro complesso questi risultati aiutano a migliorare la comprensione dei meccanismi alla base del rischio di depressione in individui con familiarità. In particolare, il presente studio ha dimostrato come in individui con familiarità siano osservabili livelli di ruminazione più alti e una minore variabilità della frequenza cardiaca rispetto ai controlli; caratteristica che si riscontra anche negli individui con depressione. Per cui, anche se tali individui non presentano una sintomatologia depressiva conclamata, la ridotta flessibilità associata alla ruminazione e la scarsa capacità di autoregolazione possono portare a produrre risposte disadattive all'ambiente rendendo l'individuo più a rischio di episodi depressivi nel tempo.

Il presente studio rappresenta il primo tentativo di valutare se ruminazione e HRV possano configurarsi come indicatori precoci del rischio di sviluppare depressione maggiore. Inoltre, il fatto di aver escluso dallo studio individui affetti da patologie psichiatriche, neurologiche e soggetti che assumevano farmaci ha permesso di ottenere dati più consistenti riguardo alle misurazioni dell'HRV. Studiare i fattori di rischio associati al disturbo depressivo maggiore è importante perché permette di potenziare gli strumenti di prevenzione e di identificare precocemente coloro che sono maggiormente vulnerabili per la malattia. I soggetti a rischio, tempestivamente identificati, potrebbero quindi beneficiare di trattamenti mirati che possano ritardare o addirittura evitare

l'esordio dei sintomi. Poiché ridotti valori di HRV si configurano come indice predittivo per lo sviluppo della depressione (Carnevali et al., 2018; Jandackova et al., 2016), la presenza di una ridotta HRV, in soggetti con familiarità, suggerisce la necessità di rispondere con trattamenti finalizzati a migliorare il tono vagale (Bassett et al., 2016). L'HRV non rappresenta infatti un indice statico di rischio, ma può essere considerata una misura modificabile. Per esempio, gli antidepressivi triciclici e noradrenergici sembrano diminuire ulteriormente l'HRV a causa delle loro proprietà anticolinergiche e adrenergiche che riducono l'attività parasimpatica sul cuore (Kemp et al., 2010; Richelson, 1982; Licht et al., 2008). Dall'altra parte, un tipo d'intervento psicofisiologico che è stato ampiamente utilizzato per aumentare il tono vagale sul cuore è il *biofeedback* dell'HRV. In generale, il *biofeedback* è una tecnica non invasiva psicofisiologica che consente al soggetto di imparare ad autoregolarsi modificando attivamente il proprio funzionamento autonomo. Nello specifico, il *biofeedback* dell'HRV o *biofeedback* dell'aritmia sinusoidale respiratoria (RSA) è un *training* cardiorespiratorio che permette di aumentare al massimo l'ampiezza delle oscillazioni della frequenza cardiaca tramite una respirazione lenta e controllata. I soggetti imparano a mettere in risonanza le oscillazioni indotte dalla respirazione (RSA) e le oscillazioni della frequenza cardiaca aumentandone la variabilità. È stato dimostrato che il *biofeedback* utilizzato nei soggetti con depressione aiuta a ristabilire l'equilibrio autonomo e permette di ridurre le risposte legate allo *stress* (Lehrer, 2007). L'efficacia di questo trattamento è stata dimostrata in una recente metanalisi di Pizzoli e colleghi (2021), in cui l'aumento dell'HRV tramite *biofeedback*, migliorava i sintomi depressivi. Inoltre, uno studio ha osservato che, in un campione di studentesse universitarie, la combinazione del *biofeedback* HRV e di psicoterapia riduceva i sintomi depressivi e parallelamente aumentava l'HRV (Caldwell et al., 2018). Altri interventi di prevenzione nei soggetti a rischio possono avere come obiettivo quello di ridurre i livelli di ruminazione (Hong & Cheung, 2015). Tale strategia permette di elaborare consapevolmente la propria esperienza soggettiva osservando con distacco i propri pensieri e sentimenti, i quali vengono quindi percepiti come eventi temporanei ed oggettivi (Lo et al., 2014; Stange et al., 2017). Poter imparare a prendere le distanze dai propri pensieri disfunzionali permetterebbe di ridurre l'impatto affettivo negativo causato dalla ruminazione (Kang et al., 2013). Inoltre, il decentramento risulta efficace nel ridurre la probabilità di sviluppare depressione causata dall'interazione tra ridotta HRV e ruminazione (Stange et al., 2017).

Il presente studio presenta alcune limitazioni che è necessario tenere in considerazione. Un primo limite risiede nelle caratteristiche del campione. In particolare, il campione risulta essere di dimensioni relativamente piccole e composto prevalentemente dal genere femminile. Ad ogni modo, i dati epidemiologici hanno mostrato che i sintomi depressivi colpiscono in misura maggiore

le donne. Inoltre, le donne sembrano utilizzare maggiormente la ruminazione come strategia di *problem solving* rispetto agli uomini (OMS, 2017; Nolen-Hoeksema & Morrow, 1991). Quindi i soggetti con queste caratteristiche demografiche sono rilevanti. In secondo luogo, lo studio era di natura trasversale e, quindi, non ha permesso d'indagare i rapporti di causa-effetto. Altri studi longitudinali hanno dimostrato invece come la presenza di ruminazione predicesse i cambiamenti prospettici dei sintomi depressivi e l'insorgenza di depressione clinica (Gibb, 2012; Joormann & Arditte, 2014). Per questo motivo, allo scopo di indagare se la ruminazione e l'HRV possano rappresentare fattori di vulnerabilità legati allo sviluppo di depressione clinicamente significativa in individui a rischio, sono necessari ulteriori studi che prevedano di seguire il cambiamento di queste variabili nel tempo. Un terzo fattore riguarda le problematiche legate alla distanza a causa della pandemia da COVID-19. Allo scopo di escludere la presenza di sintomi depressivi (BDI-II) e di misurare i livelli di ruminazione (RRS), sono stati utilizzati questionari autovalutativi adattati per essere compilati *online*. Inoltre, la registrazione dei parametri fisiologici è stata effettuata a distanza, durante un incontro di *zoom* mentre lo sperimentatore vedeva il partecipante. Le istruzioni e l'assistenza fornite dagli sperimentatori non conferiscono completa certezza sul fatto che i partecipanti abbiano seguito fedelmente le richieste per svolgere in modo adeguato la registrazione fisiologica. Ciò potrebbe portare ad alcune potenziali distorsioni nella registrazione dell'HRV. Per questo motivo sono necessari studi futuri che possano replicare i risultati attuali in un ambiente di laboratorio controllato, e che possano includere una valutazione dei sintomi depressivi con interviste cliniche strutturate insieme con questionari di autovalutazione.

In conclusione, il presente studio ha permesso di muovere un passo in avanti nella comprensione dei fattori di vulnerabilità psicologici e psicofisiologici in una popolazione di giovani adulti ad alto rischio di sviluppo di depressione. In particolare, è stato osservato che, rispetto al gruppo di controllo, individui con una storia familiare di depressione sono caratterizzati da livelli più elevati di ruminazione e una ridotta HRV. Sono necessari e auspicabili altri studi di laboratorio per confermare questi risultati e comprendere meglio l'interazione tra ruminazione e HRV in soggetti con familiarità per la depressione.

Fonti bibliografiche

- Aalto-Setälä, T., Marttunen, M., Tuulio-Henriksson, A., Poikolainen, K., & Lönnqvist, J. (2002). Depressive symptoms in adolescence as predictors of early adulthood depressive disorders and maladjustment. *American Journal of Psychiatry*, *159*(7), 1235-1237.
- Abela, J. R., & Hankin, B. L. (2011). Rumination as a vulnerability factor to depression during the transition from early to middle adolescence: a multiwave longitudinal study. *Journal of abnormal psychology*, *120*(2), 259.
- Acharya, U. R., Joseph, K. P., Kannathal, N., Lim, C. M., & Suri, J. S. (2006). Heart rate variability: a review. *Medical and biological engineering and computing*, *44*(12), 1031-1051.
- Adam, E. K., Doane, L. D., Zinbarg, R. E., Mineka, S., Craske, M. G., & Griffith, J. W. (2010). Prospective prediction of major depressive disorder from cortisol awakening responses in adolescence. *Psychoneuroendocrinology*, *35*(6), 921-931.
- Ahmed, A. T., Frye, M. A., Rush, A. J., Biernacka, J. M., Craighead, W. E., McDonald, W. M., ... & Mood Disorders Precision Medicine Consortium. (2018). Mapping depression rating scale phenotypes onto research domain criteria (RDoC) to inform biological research in mood disorders. *Journal of affective disorders*, *238*, 1-7.
- Allen, J. (2007). Photoplethysmography and its application in clinical physiological measurement. *Physiological measurement*, *28*(3), R1.
- Alloy, L. B., Olino, T., Freed, R. D., & Nusslock, R. (2016). Role of reward sensitivity and processing in major depressive and bipolar spectrum disorders. *Behavior therapy*, *47*, 600-621.
- American Psychiatric Association (APA) (2000), DSM IV-TR. *Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali* Masson, Milano, 2001.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.)*. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing.
- Aslanidis, T. (Ed.). (2020). *Autonomic Nervous System Monitoring: Heart Rate Variability*. BoD–Books on Demand.
- 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*, 793-804.
- Beck, A. T. (1979). *Cognitive therapy and the emotional disorders*. Penguin.

- Beck, A. T., Steer, R. A., & Brown, G. K. (1996). Manual for the beck depression inventory-II. *San Antonio, TX: Psychological Corporation, 1(82), 10-1037.*
- Beevers, C. G., Wells, T. T., & McGeary, J. E. (2009). The BDNF Val66Met polymorphism is associated with rumination in healthy adults. *Emotion, 9(4), 579.*
- Benarroch, E. E. (1993, October). The central autonomic network: functional organization, dysfunction, and perspective. In *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 68, No. 10, pp. 988-1001). Elsevier.
- Benvenuti, S. M., 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, 6, 599.*
- Bernaras, E., Jaureguizar, J., & Garaigordobil, M. (2019). Child and adolescent depression: A review of theories, evaluation instruments, prevention programs, and treatments. *Frontiers in psychology, 10, 543.*
- Bernaras, E., Jaureguizar, J., Soroa, M., Ibabe, I., & Cuevas, C. D. L. (2013). Evaluación de la sintomatología depresiva en el contexto escolar y variables asociadas. *Anales de psicología, 29(1), 131-140.*
- Berntson, G. G., Thomas Bigger Jr, J., Eckberg, D. L., Grossman, P., Kaufmann, P. G., Malik, M., ... & VAN DER MOLEN, M. W. (1997). Heart rate variability: origins, methods, and interpretive caveats. *Psychophysiology, 34(6), 623-648.*
- Bhagwagar, Z., Hafizi, S., & Cowen, P. J. (2005). Increased salivary cortisol after waking in depression. *Psychopharmacology, 182(1), 54-57.*
- Billman, G. E. (2013). The LF/HF ratio does not accurately measure cardiac sympatho-vagal balance. *Frontiers in physiology, 4, 26.*
- Birmaher, B., Williamson, D. E., Dahl, R. E., Axelson, D. A., Kaufman, J., Dorn, L. D., & Ryan, N. D. (2004). Clinical presentation and course of depression in youth: does onset in childhood differ from onset in adolescence?. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 43(1), 63-70.*
- Bogdan, R., & Pizzagalli, D. A. (2009). The heritability of hedonic capacity and perceived stress: a twin study evaluation of candidate depressive phenotypes. *Psychological medicine, 39(2), 211-218.*
- Bolton, J. M., Belik, S. L., Enns, M. W., Cox, B. J., & Sareen, J. (2008). Exploring the correlates of suicide attempts among individuals with major depressive disorder: findings from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *The Journal of clinical psychiatry.*

- Burcusa, S. L., & Iacono, W. G. (2007). Risk for recurrence in depression. *Clinical psychology review*, 27, 959-985.
- Caldwell, Y. T., & Steffen, P. R. (2018). Adding HRV biofeedback to psychotherapy increases heart rate variability and improves the treatment of major depressive disorder. *International Journal of Psychophysiology*, 131, 96-101.
- Campbell-Sills, L., Barlow, D. H., Brown, T. A., & Hofmann, S. G. (2006). Effects of suppression and acceptance on emotional responses of individuals with anxiety and mood disorders. *Behaviour research and therapy*, 44, 1251-1263.
- 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.
- Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T. E., Taylor, A., Craig, I. W., Harrington, H., ... & Poulton, R. (2003). Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*, 301(5631), 386-389.
- Castonguay, L. G., Oltmanns, T. F., & Sica, C. (2016). *Psicologia clinica e Psicopatologia. Un approccio integrato. Raffaello Cortina Editore: Milano.*
- Cheng, P., Kalmbach, D. A., Castelan, A. C., Murugan, N., & Drake, C. L. (2020). Depression prevention in digital cognitive behavioral therapy for insomnia: Is rumination a mediator?. *Journal of affective disorders*, 273, 434-441.
- Cheung, A. H., & Dewa, C. S. (2006). Canadian community health survey: major depressive disorder and suicidality in adolescents. *Healthcare Policy*, 2(2), 76.
- Clark, D. A., & Beck, A. T. (2010). Cognitive theory and therapy of anxiety and depression: Convergence with neurobiological findings. *Trends in cognitive sciences*, 14(9), 418-424.
- Clark, L. A., & Watson, D. (1991). Tripartite model of anxiety and depression: Psychometric evidence and taxonomic implications. *Journal of Abnormal Psychology*, 100, 316–336.
- Connolly, S. L., & Alloy, L. B. (2017). Rumination interacts with life stress to predict depressive symptoms: An ecological momentary assessment study. *Behaviour research and therapy*, 97, 86-95.
- Davis RN, Nolen-Hoeksema S (2000). Cognitive inflexibility among ruminators and nonruminators. *Cognitive Therapy and Research* 24, 699-711.
- De Jonge, P., Mangano, D., & Whooley, M. A. (2007). Differential association of cognitive and somatic depressive symptoms with heart rate variability in patients with stable coronary heart disease: findings from the Heart and Soul Study. *Psychosomatic medicine*, 69, 735.

- Dell'Acqua, C., Dal Bò, E., Benvenuti, S. M., & Palomba, D. (2020). Reduced heart rate variability is associated with vulnerability to depression. *Journal of Affective Disorders Reports, 1*, 100006.
- Dell'Acqua, C., Dal Bò, E., Benvenuti, S. M., Ambrosini, E., Vallesi, A., & Palomba, D. (2021). Depressed mood, brooding rumination and affective interference: The moderating role of heart rate variability. *International Journal of Psychophysiology, 165*, 47-55.
- Dillon, D. G., Rosso, I. M., Pechtel, P., Killgore, W. D., Rauch, S. L., & Pizzagalli, D. A. (2014). Peril and pleasure: An RDOC-inspired examination of threat responses and reward processing in anxiety and depression. *Depression and anxiety, 31*, 233-249.
- Disner, S. G., Beevers, C. G., Haigh, E. A., & Beck, A. T. (2011). Neural mechanisms of the cognitive model of depression. *Nature Reviews Neuroscience, 12*, 467-477.
- Dong, S. Y., Lee, M., Park, H., & Youn, I. (2018, July). Stress resilience measurement with heart-rate variability during mental and physical stress. *In 2018 40th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)* (pp. 5290-5293). IEEE.
- Dougherty, L. R., Klein, D. N., Olino, T. M., Dyson, M., & Rose, S. (2009). Increased waking salivary cortisol and depression risk in preschoolers: the role of maternal history of melancholic depression and early child temperament. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, 50*(12), 1495-1503.
- ECG/PPG Measurement Solution | Richtek Technology. (2018). Richtek Technology. https://www.richtek.com/Design%20Support/Technical%20Document/AN057?sc_lang=en
- Eckberg, D. L., & Eckberg, M. J. (1982). Human sinus node responses to repetitive, ramped carotid baroreceptor stimuli. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, 242*(4), H638-H644.
- Egan, M. F., Kojima, M., Callicott, J. H., Goldberg, T. E., Kolachana, B. S., Bertolino, A., ... & Weinberger, D. R. (2003). The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell, 112*(2), 257-269.
- Eid, R. S., Gobinath, A. R., & Galea, L. A. (2019). Sex differences in depression: Insights from clinical and preclinical studies. *Progress in neurobiology, 176*, 86-102.
- Ellis, R. J & Thayet, J, F.(2010). *Music and Autonomic Nervous System (ANS) function Music Percept, 27*(4), 317-326.
- Epp, A. M., Dobson, K. S., Dozois, D. J., & Frewen, P. A. (2012). A systematic meta-analysis of the Stroop task in depression. *Clinical psychology review, 32*(4), 316-328.

- Ernst, G. (2017). Heart-rate variability—more than heart beats?. *Frontiers in public health*, 5, 240.
- F Thayer, J. (2007). What the heart says to the brain (and vice versa) and why we should listen. *Psihologijske teme*, 16(2), 241-250.
- Feigin, V. L., Roth, G. A., Naghavi, M., Parmar, P., Krishnamurthi, R., Chugh, S., ... & Study, R. F. (2016). Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet Neurology*, 15(9), 913-924.
- Feldman R, Eidelman AI. Skin-to-skin contact (Kangaroo Care) accelerates autonomic and neurobehavioural maturation in preterm infants. *Dev Med Child Neurol* 2003; 45:274 – 81.
- Forbes, E., Christopher May, J., Siegle, G., Ladouceur, C., Ryan, N., Carter, C., . . . Dahl, R. (2006). Reward-related decision-making in pediatric major depressive disorder: an fMRI study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 47, 1031-1040.
- Frida, N. H. (1988). De emoties. *Amsterdam*: Bert Bakker, 390-1.
- Friedman, B. H., & Thayer, J. F. (1998). Anxiety and autonomic flexibility: a cardiovascular approach. *Biological psychology*, 47(3), 243-263.
- Ghisi, M., Flebus, G. B., Montano, A., Sanavio, E., & Sica, C. (2006). Beck depression inventory. *Manuale. Firenze: Organizzazioni Speciali, Adattamento italiano*.
- Gibb, B. E., Grassia, M., Stone, L. B., Uhrlass, D. J., & McGear, J. E. (2012). Brooding rumination and risk for depressive disorders in children of depressed mothers. *Journal of abnormal child psychology*, 40(2), 317-326.
- Gigli, D., De Vincenzi, G., & De Cesare, G. (2012). *I disturbi depressivi*. Greenbooks editore.
- Goeleven, E., De Raedt, R., Baert, S., & Koster, E. H. (2006). Deficient inhibition of emotional information in depression. *Journal of affective disorders*, 93(1-3), 149-157.
- Goodyer, I. M., Herbert, J., & Tamplin, A. (2003). Psychoendocrine antecedents of persistent first-episode major depression in adolescents: a community-based longitudinal enquiry. *Psychological medicine*, 33(4), 601-610.
- Gotlib, I. H., Joormann, J., & Foland-Ross, L. C. (2014). Understanding familial risk for depression: A 25-year perspective. *Perspectives on Psychological Science*, 9(1), 94-108.
- Gottesman, I. I., & Gould, T. D. (2003). The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *American journal of psychiatry*, 160(4), 636-645.
- Gray, J. A., Van Goozen, S. H. M., Van de Poll, N. E., & Sergeant, J. A. (1994). Framework for a taxonomy of psychiatric disorder. *Emotions: Essays on emotion theory*, 12, 29-59.

- Gross JJ (1998). The emerging field of emotion regulation: An integrative review. *Review of General Psychology* 2, 271-299.
- Gupta, R., & Kar, B. R. (2012). Attention and memory biases as stable abnormalities among currently depressed and currently remitted individuals with unipolar depression. *Frontiers in Psychiatry*, 3, 99.
- Guyton, A. C., Curatolo, A., & D'Arcangelo, P. (1987). *Trattato di fisiologia medica*. Piccin.
- Hall, J. E. (2016). *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology, Jordanian Edition E-Book*. Elsevier Health Sciences.
- Halligan, S. L., Herbert, J., Goodyer, I., & Murray, L. (2007). Disturbances in morning cortisol secretion in association with maternal postnatal depression predict subsequent depressive symptomatology in adolescents. *Biological psychiatry*, 62(1), 40-46.
- Hammen, C. (1990). Longitudinal study of diagnoses in children of women with bipolar and bipolar affective disorder. *Archives of General Psychiatry*, 47, 1112–1117.
- Hankin, B. L., Abramson, L. Y., Moffitt, T. E., Silva, P. A., McGee, R., & Angell, K. E. (1998). Development of depression from preadolescence to young adulthood: emerging gender differences in a 10-year longitudinal study. *Journal of abnormal psychology*,
- Hansen, A.L., Johnsen, B.H., & Thayer, J.F. (2003). Vagal influence in the regulation of attention and working memory. *International Journal of Psychophysiology*, 48, 263-274.
- Hansen, A.L., Johnsen, B.H., Sollers, J.J. 3rd, Stenvik, K., & Thayer, J.F. (2004). Heart rate variability and its relation to prefrontal cognitive function: The effects of training and detraining. *European Journal of Applied Physiology*, 93, 263-272.
- Harris, T. O., Borsanyi, S., Messari, S., Stanford, K., Cleary, S. E., Shiers, H. M., ... & Herbert, J. (2000). Morning cortisol as a risk factor for subsequent major depressive disorder in adult women. *The British Journal of Psychiatry*, 177(6), 505-510.
- Hertel PT (1998). Relation between rumination and impaired memory in dysphoric moods. *Journal Abnormal Psychology* 107, 166-172
- Heshmati, M., & Russo, S. J. (2015). Anhedonia and the brain reward circuitry in depression. *Current behavioral neuroscience reports*, 2, 146-153.
- Hill, L. K., Siebenbrock, A., Sollers, J. J., & Thayer, J. F. (2009). Are all measures created equal? Heart rate variability and respiration. *Biomedical Sciences Instrumentation*, 45(August), 71-76.
- Hilt, L. M., Sander, L. C., Nolen-Hoeksema, S., & Simen, A. A. (2007). The BDNF Val66Met polymorphism predicts rumination and depression differently in young adolescent girls and their mothers. *Neuroscience letters*, 429(1), 12-16.

- Hochstadt, A., Havakuk, O., Chorin, E., Schwartz, A. L., Merdler, I., Laufer, M., ... & Rosso, R. (2020). Continuous heart rhythm monitoring using mobile photoplethysmography in ambulatory patients. *Journal of Electrocardiology*, *60*, 138-141.
- Hong, R. Y., & Cheung, M. W. L. (2015). The structure of cognitive vulnerabilities to depression and anxiety: Evidence for a common core etiologic process based on a meta-analytic review. *Clinical Psychological Science*, *3*(6), 892-912.
- ISTAT Istituto Nazionale di Statistica. (2018). La Salute Mentale Nelle Varie Fasi Della Vita. Anni 2015–2017.
- Jaenicke, C., Hammen, C., Zupan, B., Hiroto, D., Gordon, D., Adrian, C., & Burge, D. (1987). Cognitive vulnerability in children at risk for depression. *Journal of Abnormal Child Psychology*, *15*, 559–572.
- Jandackova, V. K., Britton, A., Malik, M., & Steptoe, A. (2016). Heart rate variability and depressive symptoms: a cross-lagged analysis over a 10-year period in the Whitehall II study. *Psychological medicine*, *46*, 2121-2131.
- Jesulola, E., Micalos, P., & Baguley, I. J. (2018). Understanding the pathophysiology of depression: From monoamines to the neurogenesis hypothesis model-are we there yet?. *Behavioural brain research*, *341*, 79-90.
- Joormann J (2006). Differential effects of rumination and dysphoria on the inhibition of irrelevant emotional material: Evidence from a negative priming task. *Cognitive Therapy and Research* *30*, 2, 149-160.
- Joormann J, Siemer M (2004). Memory accessibility, mood regulation, and dysphoria: Difficulties in repairing sad mood with happy memories? *Journal of Abnormal Psychology* *113*, 179-188.
- Joormann, J., & Arditte, K. (2014). Cognitive aspects of depression.
- Joormann, J., & Gotlib, I. H. (2007). Selective attention to emotional faces following recovery from depression. *Journal of abnormal psychology*, *116*(1), 80.
- Joormann, J., Talbot, L., & Gotlib, I. H. (2007). Biased processing of emotional information in girls at risk for depression. *Journal of abnormal psychology*, *116*(1), 135.
- Juhasz, G., Dunham, J. S., McKie, S., Thomas, E., Downey, D., Chase, D., ... & Deakin, J. W. (2011). The CREB1-BDNF-NTRK2 pathway in depression: multiple gene-cognition-environment interactions. *Biological psychiatry*, *69*(8), 762-771.
- Kaiser, R. H., Andrews-Hanna, J. R., Wager, T. D., & Pizzagalli, D. A. (2015). Large-scale network dysfunction in major depressive disorder: a meta-analysis of resting-state functional connectivity. *JAMA psychiatry*, *72*(6), 603-611.

- Kamath, M. V., Ghista, D. N., Fallen, E. L., Fitchett, D., Miller, D., & McKelvie, R. (1987). Heart rate variability power spectrogram as a potential noninvasive signature of cardiac regulatory system response, mechanisms, and disorders. *Heart and vessels*, 3, 33-41.
- Kang, Y., Gruber, J., & Gray, J. R. (2013). Mindfulness and de-automatization. *Emotion review*, 5(2), 192-201.
- Kapfhammer H. P. (2006). Somatic symptoms in depression. *Dialogues in clinical neuroscience*, 8(2), 227–239.
- 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, 1-12.
- Keller, M. B., & Boland, R. J. (1998). Implications of failing to achieve successful long-term maintenance treatment of recurrent unipolar major depression. *Biological psychiatry*, 44(5), 348-360.
- 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.
- 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, 1067-1074.
- 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.
- Keren, H., O'Callaghan, G., Vidal-Ribas, P., Buzzell, G. A., Brotman, M. A., Leibenluft, E., & Pine, D. S. (2018). Reward processing in depression: A conceptual and meta-analytic review across fMRI and EEG studies. *American Journal of Psychiatry*, 175, 1111-1120.
- Kessler, R. C. (2012). The costs of depression. *Psychiatric Clinics*, 35(1), 1-14.
- Kessler, R. C., & Walters, E. E. (1998). Epidemiology of DSM-III-R major depression and minor depression among adolescents and young adults in the national comorbidity survey. *Depression and anxiety*, 7(1), 3-14.
- Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Koretz, D., Merikangas, K. R., ... & Wang, P. S. (2003). The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *Jama*, 289(23), 3095-3105.
- Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Merikangas, K. R., & Walters, E. E. (2005). Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of general psychiatry*, 62(6), 593-602.

- Kiecolt-Glaser, J.K., McGuire, L., Robles, T.F., & Glaser, R. (2002). Emotions, morbidity, and mortality: New perspectives from psychoneuroimmunology. *Annual Review of Psychology*, 53, 83-107.
- Kim-Cohen, J., Moffitt, T. E., Taylor, A., Pawlby, S. J., & Caspi, A. (2005). Maternal depression and children's antisocial behavior: nature and nurture effects. *Archives of general psychiatry*, 62(2), 173-181.
- Kleiger, R. E., Stein, P. K., & Bigger Jr, J. T. (2005). Heart rate variability: measurement and clinical utility. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*, 10(1), 88-101.
- Koch, C., Wilhelm, M., Salzmann, S., Rief, W., & Euteneuer, F. (2019). A meta-analysis of heart rate variability in major depression. *Psychological medicine*, 49, 1948-1957.
- 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.
- 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*, 8, 213.
- Lacey, B. C., & Lacey, J. I. (1978). Two-way communication between the heart and the brain: Significance of time within the cardiac cycle. *American Psychologist*, 33(2), 99.
- Larsen RJ (2000). Toward a science of mood regulation. *Psychological Inquiry* 11, 129-141.
- Lehrer, P. M. (2007). Biofeedback training to increase heart rate variability. *Principles and practice of stress management*, 3, 227-248.
- LeMoult, J., & Gotlib, I. H. (2019). Depression: A cognitive perspective. *Clinical Psychology Review*, 69, 51-66.
- Li, B. J., Friston, K., Mody, M., Wang, H. N., Lu, H. B., & Hu, D. W. (2018). A brain network model for depression: From symptom understanding to disease intervention. *CNS neuroscience & therapeutics*, 24, 1004-1019.
- Licht, C. M., de Geus, E. J., Zitman, F. G., Hoogendijk, W. J., van Dyck, R., & Penninx, B. W. (2008). Association between major depressive disorder and heart rate variability in the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *Archives of general psychiatry*, 65(12), 1358-1367.
- Lichtman, J. H., Froelicher, E. S., Blumenthal, J. A., Carney, R. M., Doering, L. V., Frasura-Smith, N., ... & Wulsin, L. (2014). Depression as a risk factor for poor prognosis among patients with acute coronary syndrome: systematic review and recommendations: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 129(12), 1350-1369.

- Lo, C. S., Ho, S. M., Yu, N. K., & Siu, B. P. (2014). Decentering mediates the effect of ruminative and experiential self-focus on negative thinking in depression. *Cognitive Therapy and Research*, 38(4), 389-396.
- Makovac, E., Meeten, F., Watson, D. R., Herman, A., Garfinkel, S. N., Critchley, H. D., & Ottaviani, C. (2016). Alterations in amygdala-prefrontal functional connectivity account for excessive worry and autonomic dysregulation in generalized anxiety disorder. *Biological Psychiatry*, 80(10), 786-795.
- Malik, M. (1996). Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use: Task force of the European Society of Cardiology and the North American Society for Pacing and Electrophysiology. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*, 1(2), 151-181.
- Mather, M., & Thayer, J. F. (2018). How heart rate variability affects emotion regulation brain networks. *Current opinion in behavioral sciences*, 19, 98-104.
- Mathews, A., & MacLeod, C. (1986). Discrimination of threat cues without awareness in anxiety states. *Journal of Abnormal Psychology*, 95, 131– 138.
- Mathews, A., & MacLeod, C. (2005). Cognitive vulnerability to emotional disorders. *Annual Review of Clinical Psychology (2005)*, 1(1), 167-195.
- McCabe, M., Ricciardelli, L., & Banfield, S. (2011). Depressive symptoms and psychosocial functioning in preadolescent children. *Depression Research and Treatment*, 2011.
- McCAULEY, E. L. I. Z. A. B. E. T. H., Myers, K., Mitchell, J., Calderon, R., Schloredt, K., & Treder, R. (1993). Depression in young people: initial presentation and clinical course. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 32(4), 714-722.
- Meng, L., Chen, D., Yang, Y., Zheng, Y., & Hui, R. (2012). Depression increases the risk of hypertension incidence: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Journal of hypertension*, 30(5), 842-851.
- Menghini, L., Gianfranchi, E., Cellini, N., Patron, E., Tagliabue, M., & Sarlo, M. (2019). Stressing the accuracy: Wrist-worn wearable sensor validation over different conditions. *Psychophysiology*, 56(11), e13441.
- Michael, A., Jenaway, A., Paykel, E. S., & Herbert, J. (2000). Altered salivary dehydroepiandrosterone levels in major depression in adults. *Biological psychiatry*, 48(10), 989-995.

- Miller, G. A., & Rockstroh, B. (2013). Endophenotypes in psychopathology research: where do we stand?. *Annual Review of Clinical Psychology*, 9(1), 177-213.
- Miller, N. S., Klamen, D., Hoffmann, N. G., & Flaherty, J. A. (1996). Prevalence of depression and alcohol and other drug dependence in addictions treatment populations. *Journal of Psychoactive Drugs*, 28(2), 111-124.
- Milne, B. J., Caspi, A., Crump, R., Poulton, R., Rutter, M., Sears, M. R., & Moffitt, T. E. (2009). The validity of the family history screen for assessing family history of mental disorders. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 150(1), 41-49.
- Moberly NJ, Watkins ER (2006). Processing mode influences the relationship between trait rumination and emotional vulnerability. *Behavior Therapy* 37, 281-291.
- Munoz, M. L., van Roon, A., Riese, H., Thio, C., Oostenbroek, E., Westrik, I., ... & Snieder, H. (2015). Validity of (ultra-) short recordings for heart rate variability measurements. *PLoS one*, 10(9), e0138921.
- Naicker, K., Galambos, N. L., Zeng, Y., Senthilselvan, A., & Colman, I. (2013). Social, demographic, and health outcomes in the 10 years following adolescent depression. *Journal of Adolescent Health*, 52(5), 533-538.
- National Institute of Mental Health (2019). Sensorimotor Domain Added to the RDoC Framework.
- Nestler, E. J., & Carlezon Jr, W. A. (2006). The mesolimbic dopamine reward circuit in depression. *Biological psychiatry*, 59, 1151-1159.
- Neumeister, A., Charney, D. S., Belfer, I., Geraci, M., Holmes, C., Sharabi, Y., ... & Goldstein, D. S. (2005). Sympathoneural and adrenomedullary functional effects of $\alpha 2C$ -adrenoreceptor gene polymorphism in healthy humans. *Pharmacogenetics and genomics*, 15(3), 143-149.
- Neumeister, A., Drevets, W. C., Belfer, I., Luckenbaugh, D. A., Henry, S., Bonne, O., ... & Charney, D. S. (2006). Effects of a $\alpha 2C$ -adrenoreceptor gene polymorphism on neural responses to facial expressions in depression. *Neuropsychopharmacology*, 31(8), 1750-1756.
- 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.
- Nicol-Harper R, Harvey AG, Stein A. Interactions between mothers and infants: impact of maternal anxiety. *Infant Behav Dev* 2007; 30:161–7.

- Nolen-Hoeksema S, Morrow J (1991). A prospective study of depression and posttraumatic stress symptoms after a natural disaster: The 1989 Loma Prieta earthquake. *Journal of Personality and Social Psychology* 61, 115-121.
- Nolen-Hoeksema S, Morrow J (1993). Effects of rumination and distraction on naturally occurring depressed mood. *Cognition and Emotion* 7, 561-570.
- Nolen-Hoeksema, S, Wisco BE, Lyubomirsky S (2008). Rethinking rumination. *Perspectives on Psychological Science* 3, 400-424.
- Nolen-Hoeksema, S., & Morrow, J. (1991). A prospective study of depression and posttraumatic stress symptoms after a natural disaster: the 1989 Loma Prieta Earthquake. *Journal of personality and social psychology*, 61(1), 115.
- Nolen-Hoeksema, S., Parker, L. E., & Larson, J. (1994). Ruminative coping with depressed mood following loss. *Journal of personality and social psychology*, 67(1), 92.
- Nolen-Hoeksema, S., Wisco, B. E., & Lyubomirsky, S. (2008). Rethinking rumination. *Perspectives on psychological science*, 3(5), 400-424.
- Opthof, T. (2000). The normal range and determinants of the intrinsic heart rate in man. *Cardiovascular research*, 45(1), 177-184.
- Ottaviani, C., & Shapiro, D. (2011). Do we need a stressor to be stressed? Insights from cardiac regulation 1. *Japanese Psychological Research*, 53(2), 155-162.
- Ottaviani, C., Lonigro, A., Cioffi, B., Manzi, D., Laghi, F., & Baiocco, R. (2017). Family functioning and parents' dispositions moderate the affective, attentional and physiological consequences of rumination in children. *Biological psychology*, 127, 220-228.
- Ottaviani, C., Shahabi, L., Tarvainen, M., Cook, I., Abrams, M., & Shapiro, D. (2015). Cognitive, behavioral, and autonomic correlates of mind wandering and perseverative cognition in major depression. *Frontiers in neuroscience*, 8, 433.
- Ottaviani, C., Shapiro, D., & Fitzgerald, L. (2009, September). Physiological consequences of anger rumination: An ambulatory study. In *PSYCHOPHYSIOLOGY* (Vol. 46, pp. S158-S158). COMMERCE PLACE, 350 MAIN ST, MALDEN 02148, MA USA: WILEY-BLACKWELL PUBLISHING, INC.
- Ottaviani, C., Thayer, J. F., Verkuil, B., Lonigro, A., Medea, B., Couyoumdjian, A., & Brosschot, J. F. (2016). Physiological concomitants of perseverative cognition: A systematic review and meta-analysis. *Psychological bulletin*, 142(3), 231.
- Pai, A., Veeraraghavan, A., & Sabharwal, A. (2018, February). CameraHRV: robust measurement of heart rate variability using a camera. In *Optical Diagnostics and Sensing XVIII: Toward Point-of-Care Diagnostics* (Vol. 10501, pp. 160-168). SPIE.

- Palmieri, R., Gapsarre, A., & Lanciano, T. (2007). Una misura disposizionale della ruminazione depressiva: la RRS di Nolen-Hoeksema e Morrow. *Psychofenia: Ricerca ed Analisi Psicologica*, (17), 15-33.
- Pariante, C. M., & Lightman, S. L. (2008). The HPA axis in major depression: classical theories and new developments. *Trends in neurosciences*, 31(9), 464-468.
- Park, G., & Thayer, J. F. (2014). From the heart to the mind: cardiac vagal tone modulates top-down and bottom-up visual perception and attention to emotional stimuli. *Frontiers in psychology*, 5, 278.
- Pechtel, P., Dutra, S. J., Goetz, E. L., & Pizzagalli, D. A. (2013). Blunted reward responsiveness in remitted depression. *Journal of psychiatric research*, 47(12), 1864-1869.
- Penninx, B.W., Milaneschi, Y., Lamers, F. et al. (2013). Understanding the somatic consequences of depression: *biological mechanisms and the role of depression symptom profile*. BMC Med 11, 129.
- Pennisi, P., & Sarlo, M. (2012). *Indici elettrofisiologici in psicologia* (Cleup Editrice).
- Penttilä, J., Helminen, A., Jartti, T., Kuusela, T., Huikuri, H. V., Tulppo, M. P., ... & Scheinin, H. (2001). Time domain, geometrical and frequency domain analysis of cardiac vagal outflow: effects of various respiratory patterns. *Clinical physiology*, 21(3), 365-376.
- Pizzoli, S. F., 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), 1-10.
- Porges, S. W. (1992). Vagal tone: a physiologic marker of stress vulnerability. *Pediatrics*, 90(3), 498-504.
- Rawal, A., Collishaw, S., Thapar, A., & Rice, F. (2013). ‘The risks of playing it safe’: a prospective longitudinal study of response to reward in the adolescent offspring of depressed parents. *Psychological Medicine*, 43, 27-38.
- Ray, R. D., Ochsner, K. N., Cooper, J. C., Robertson, E. R., Gabrieli, J. D., & Gross, J. J. (2005). Individual differences in trait rumination and the neural systems supporting cognitive reappraisal. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 5(2), 156-168.
- Richelson E (1982): Pharmacology of antidepressants in use in the United States. *J Clin Psychiatry* 43:4.
- Rottenberg, J. (2007). Cardiac vagal control in depression: a critical analysis. *Biological psychology*, 74(2), 200-211.
- Rugulies, R. (2002). Depression as a predictor for coronary heart disease: a review and meta-analysis. *American journal of preventive medicine*, 23(1), 51-61.

- Sakaki, M., Yoo, H. J., Nga, L., Lee, T. H., Thayer, J. F., & Mather, M. (2016). Heart rate variability is associated with amygdala functional connectivity with MPFC across younger and older adults. *Neuroimage*, *139*, 44-52.
- Saul, J. P. (1990). Beat-to-beat variations of heart rate reflect modulation of cardiac autonomic outflow. *Physiology*, *5*(1), 32-37.
- Sgoifo, A., Carnevali, L., Pico Alfonso, M. D. L. A., & Amore, M. (2015). Autonomic dysfunction and heart rate variability in depression. *Stress*, *18*(3), 343-352.
- Shaffer, F., & Ginsberg, J. P. (2017). An overview of heart rate variability metrics and norms. *Frontiers in public health*, *5*, 258.
- Shaffer, F., & Ginsberg, J. P. (2017). An overview of heart rate variability metrics and norms. *Frontiers in public health*, 258.
- 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*, 1040.
- Siegle, G. J., Steinhauer, S. R., Thase, M. E., Stenger, V. A., & Carter, C. S. (2002). Can't shake that feeling: event-related fMRI assessment of sustained amygdala activity in response to emotional information in depressed individuals. *Biological psychiatry*, *51*(9), 693-707.
- Silverstein, B., Edwards, T., Gamma, A., Ajdacic-Gross, V., Rossler, W., & Angst, J. (2013). The role played by depression associated with somatic symptomatology in accounting for the gender difference in the prevalence of depression. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, *48*(2), 257-263.
- Stange, J. P., Hamilton, J. L., Fresco, D. M., & Alloy, L. B. (2017). Perseverate or decenter? Differential effects of metacognition on the relationship between parasympathetic inflexibility and symptoms of depression in a multi-wave study. *Behaviour research and therapy*, *97*, 123-133.
- 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.
- Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. (2000) Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*.*157*, 1552-1562.
- 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. *Circulation* *93*, 1043–1065.

- Taylor, J. A., Carr, D. L., Myers, C. W., & Eckberg, D. L. (1998). Mechanisms underlying very-low-frequency RR-interval oscillations in humans. *Circulation*, 98, 547-555.
- Taylor, L., & Ingram, R. E. (1999). Cognitive reactivity and depressotypic information processing in children of depressed mothers. *Journal of Abnormal Psychology*, 108, 202–208.
- Teasdale JD (1988). Cognitive vulnerability to persistent depression. *Cognition & Emotion* 2, 3, 247-274.
- Telzer, E. H. (2016). Dopaminergic reward sensitivity can promote adolescent health: A new perspective on the mechanism of ventral striatum activation. *Developmental cognitive neuroscience*, 17, 57-67.
- Thapar, A., Collishaw, S., Pine, D. S., & Thapar, A. K. (2012). Depression in adolescence. *The lancet*, 379(9820), 1056-1067.
- Thayer JF, Merritt MM, Sollers JJ 3rd, Zonderman AB, Evans MK, Yie S, Abernethy DR. Effect of angiotensin-converting enzyme insertion/ deletion polymorphism DD genotype on high-frequency heart rate variability in African Americans. *Am J Cardiol* 2003; 92:1487–90.
- 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.
- Thayer, J. F., & Lane, R. D. (2007). The role of vagal function in the risk for cardiovascular disease and mortality. *Biological psychology*, 74(2), 224-242.
- 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.
- Thayer, J. F., Åhs, F., Fredrikson, M., Sollers III, 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.
- 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, 141–153.
- Thombs, B. D., Arthurs, E., Coronado-Montoya, S., Roseman, M., Delisle, V. C., Leavens, A., ... & Zelkowitz, P. (2014). Depression screening and patient outcomes in pregnancy or postpartum: a systematic review. *Journal of Psychosomatic Research*, 76(6), 433-446.

- Treynor, W., Gonzalez, R., & Nolen-Hoeksema, S. (2003). Rumination reconsidered: A psychometric analysis. *Cognitive therapy and research*, 27(3), 247-259.
- Udupa, K., Sathyaprabha, T. N., Thirthalli, J., Kishore, K. R., Lavekar, G. S., Raju, T. R., & Gangadhar, B. N. (2007). Alteration of cardiac autonomic functions in patients with major depression: a study using heart rate variability measures. *Journal of affective disorders*, 100(1-3), 137-141.
- Uher, R., Cumby, J., McKenzie, L., Morash, J., Bagnell, A., Propper, L., ... & Alda, M. (2014, November). Psychopathological antecedents to severe mental illness in offspring of parents with major depressive disorder, bipolar disorder or schizophrenia. In *EARLY INTERVENTION IN PSYCHIATRY* (Vol. 8, pp. 25-25). 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA: WILEY-BLACKWELL.
- Van der Kooy, K., Van Hout, H., Marwijk, H., Marten, H., Stehouwer, C., & Beekman, A. (2007). Depression and the risk for cardiovascular diseases: systematic review and meta analysis. *International Journal of Geriatric Psychiatry: A journal of the psychiatry of late life and allied sciences*, 22(7), 613-626.
- van Oostrom, I., Franke, B., Vasquez, A. A., Rinck, M., Tendolkar, I., Verhagen, M., ... & Janzing, J. G. (2013). Never-depressed females with a family history of depression demonstrate affective bias. *Psychiatry research*, 205(1-2), 54-58.
- Vreeburg, S. A., Hartman, C. A., Hoogendijk, W. J., van Dyck, R., Zitman, F. G., Ormel, J., & Penninx, B. W. (2010). Parental history of depression or anxiety and the cortisol awakening response. *The British Journal of Psychiatry*, 197(3), 180-185.
- Wackerhagen, C., Wüstenberg, T., Mohnke, S., Erk, S., Veer, I. M., Kruschwitz, J. D., ... & Romanczuk-Seiferth, N. (2017). Influence of familial risk for depression on cortico-limbic connectivity during implicit emotional processing. *Neuropsychopharmacology*, 42(8), 1729-1738.
- Wahlbeck, K., Braddick, F., Gabilondo, A., McDaid, D., Lang, G., & O'Sullivan, C. (2010). European Pact for Mental Health and Wellbeing. *Die Psychiatrie*, 7(02), 74-80.
- Wang, P. S., Simon, G., & Kessler, R. C. (2003). The economic burden of depression and the cost-effectiveness of treatment. *International journal of methods in psychiatric research*, 12(1), 22-33.
- Weber, C. S., Thayer, J. F., Rudat, M., Wirtz, P. H., Zimmermann-Viehoff, F., Thomas, A., ... & Deter, H. C. (2010). Low vagal tone is associated with impaired post stress recovery of cardiovascular, endocrine, and immune markers. *European journal of applied physiology*, 109(2), 201-211.

- Weinberg, A., Liu, H., Hajcak, G., & Shankman, S. A. (2015). Blunted neural response to rewards as a vulnerability factor for depression: Results from a family study. *Journal of abnormal psychology, 124*(4), 878.
- Weissman, M. M., Wickramaratne, P., Adams, P., Wolk, S., Verdeli, H., & Olfson, M. (2000). Brief screening for family psychiatric history: the family history screen. *Archives of general psychiatry, 57*(7), 675-682.
- Weissman, M. M., Wickramaratne, P., Nomura, Y., Warner, V., Verdeli, H., Pilowsky, D. J., ... & Bruder, G. (2005). Families at high and low risk for depression: a 3-generation study. *Archives of general psychiatry*, *mo BDNF val66met influenza la secrezione dipendente dall'attività di BDNF e la memoria umana e la funzione dell'ippocampo. Cella, 112* (2), 257-269.
- Whitmer, A. J., & Gotlib, I. H. (2013). An attentional scope model of rumination. *Psychological bulletin, 139*(5), 1036.
- Woody, M. L., & Gibb, B. E. (2015). Integrating NIMH research domain criteria (RDoC) into depression research. *Current opinion in psychology, 4*, 6-12.
- Woody, M. L., Kudinova, A. Y., McGeary, J. E., Knopik, V. S., Palmer, R. H., & 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.
- Woody, M. L., McGeary, J. E., & Gibb, B. E. (2014). Brooding rumination and heart rate variability in women at high and low risk for depression: Group differences and moderation by COMT genotype. *Journal of Abnormal Psychology, 123*, 61.
- World Health Organization. Depression and other common mental disorders: global health estimates. Geneva: World Health Organization, 2017.
- Wu, Q., & Kling, J. M. (2016). Depression and the risk of myocardial infarction and coronary death: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Medicine, 95*(6).
- Yeh, T. C., Kao, L. C., Tzeng, N. S., Kuo, T. B., Huang, S. Y., Chang, C. C., & Chang, H. A. (2016). Heart rate variability in major depressive disorder and after antidepressant treatment with agomelatine and paroxetine: Findings from the Taiwan Study of Depression and Anxiety (TAISDA). *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 64*, 60-67.
- Zisook, S., Lesser, I., Stewart, J. W., Wisniewski, S. R., Balasubramani, G. K., Fava, M., ... & Rush, A. J. (2007). Effect of age at onset on the course of major depressive disorder. *American Journal of Psychiatry, 164*(10), 1539-1546.

- Zou, R., Xu, X., Hong, X., and Yuan, J. (2020). Higher Socioeconomic Status Predicts Less Risk of Depression in Adolescence: Serial Mediating Roles of Social Support and Optimism. *Frontiers in Psychology*, 11, 1955.