UNIVERSITÀ DI PARMA

DIPARTIMENTO DI MEDICINA E CHIRURGIA

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN PSICOBIOLOGIA E NEUROSCIENZE COGNITIVE

ARITMIA SINUSALE RESPIRATORIA (RSA), REGOLAZIONE EMOTIVA E PREDISPOSIZIONE ALL'INTERAZIONE SOCIALE NEL DISTURBO DEPRESSIVO MAGGIORE

Respiratory Sinus Arrhythmia (RSA), Emotion Regulation and Social Engagement in Major Depressive Disorder

Relatore (o Relatori):
Chiar.mo Prof. Vittorio Gallese

Controrelatore:

Chiar.ma Dott.ssa Marianna Ambrosecchia

Laureanda:

Yasmine Mjidila

ANNO ACCADEMICO 2016 - 2017

Indice

1. Heart Rate Variability (HRV) e Respiratory Sinus Arrhythmia (RSA) - Il substrato neurofisiologico della regolazione emotiva e del comportamento sociale 4

1.1 L'emozione come tendenza all'azione 4
1.2 L'inibizione come processo di "sculpturing" 4
1.3 I due sistemi coinvolti: il CAN (central autonomic network) e l'AER (anterior executive region) 5
1.4 Le due vie del vago – la "teoria polivagale" 7
1.5 HRV, RSA e "freno vagale" 7
1.6 Social Engagement System 8
1.7 Neurocezione e Social Engagement 9
1.8 Immobilizzazione senza paura e Social Engagement 10

2. RSA, ansia e depressione 11

2.1 Il Disturbo Depressivo Maggiore 11
2.1.1 Comorbidità
2.1.2 Depressione con sintomatologia ansiosa
2.1.3 Depressione con sintomatologia maniacale o ipomaniacale (tratti misti)
2.1.4 Depressione con sintomatologia psicotica
2.1.5 Sviluppo e decorso
2.1.6 Substrato neurofisiologico ed influenze ambientali – la disfunzione del sistema adreno-ipotalamico pituitario
2.2 RSA, un indice molto sensibile 17
2.2.1 RSA a riposo, fluttuazione dell'RSA e depressione
2.2.2 Altre variabili coinvolte nella relazione RSA-depressione
1. Farmaci
2. Età e genere
3. Bmi, sedentarietà, disturbi del sonno
4. Traumi
2.3 Ansia e depressione 25

3. RSA, regolazione emotiva e depressione 29

3.1 Temperamento, arousal e SNA (sistema nervoso autonomo) 29
3.2 Mood repair, sad films e pianto 31
3.3 Ruminazione e distrazione mentale 34
3.4 Aggressività 36

4. RSA, interazioni sociali e depressione 41

4.1 Fattori neurofisiologici, regolazione emotiva, coping e social engagement 41

4.2 RSA, depressione ed interpersonal stress 48

5. Lo studio: l' Interocezione e i correlati autonomici dell'interazione sociale nello spazio. 51

5.1 Introduzione 51

5.2 Materiali e metodi 53

5.2.1 Partecipanti

5.2.2 Misure

5.2.3 Procedura

5.2.4 Registrazione dei dati ECG

5.3 Risultati 58

5.4 Discussione 70

Bibliografia 73

1.Heart Rate Variability (HRV) e Respiratory Sinus Arrhythmia (RSA)

Il substrato neurofisiologico della regolazione emotiva e del comportamento sociale

Diversi studi nel corso degli ultimi trent'anni hanno dato sempre più attenzione allo studio dei processi neurofisiologici, in particolar modo neurovegetativi, implicati nella regolazione emotiva e nel comportamento sociale.

Questo è stato fatto sia per avere una visione più complessa, dinamica e meno semplicistica del sistema nervoso autonomo, della regolazione emotiva e del comportamento sociale, sia perché si sono osservati determinati pattern cognitivo-comportamentali-neurofisiologici in diverse malattie psichiche, pattern a loro volta correlati a determinate malattie organiche, che colpiscono il sistema cardio-gastro-metabolico.

Per capire perché la variabilità del battito cardiaco e l'aritmia sinusale respiratoria siano stati valutati come indici significativi di un buon funzionamento del sistema vagale, della regolazione emotiva e del comportamento affiliativo, dobbiamo inserirli all'interno di modelli, che hanno cercato di spiegare come RSA (aritmia sinusale respiratoria), autocontrollo emotivo e socialità interagiscano tra loro.

1.1 L'emozione come tendenza all'azione

Per Frijda (1988) le emozioni rappresentano una distillazione della percezione individuale del proprio rapporto con l'ambiente circostante; in tale percezione non sono incluse solo le rilevazioni di particolari pericoli o sfide, ma anche la propria capacità di rispondervi e di farvi fronte.

In tale ottica, Frijda ha notato che specifiche emozioni scaturiscono da specifici stimoli elicitanti (sia interni, che esterni), portando poi a specifiche tendenze all'azione, che a loro volta convogliano l'attenzione verso quei particolari stimoli nell'ambiente, che permettono all'individuo di coordinare il proprio comportamento verso l'obiettivo.

Sottoscrivendo questa tesi, possiamo affermare che le emozioni siano risposte autoregolatorie, che permettono all'individuo di coordinare il proprio comportamento verso uno scopo, monitorando momento per momento sia la propria azione, sia il cambiamento delle richieste ambientali.

1.2 L'inibizione come processo di "sculpturing"

Se l'emozione è come abbiamo affermato una tendenza all'azione, che seleziona quindi una risposta da un repertorio comportamentale, vi deve quindi essere anche un'inibizione a livello neurologico di tutte le altre risposte.

McGeer (1978) argomentava al riguardo che "l'inibizione è come un processo di scultura (sculpturing), che dà forma all'azione eccitatoria dei neuroni".

Il meccanismo inibitorio entra in azione in continuazione, sia nella selezione di uno stimolo rilevante piuttosto che un altro, sia nel selezionare un comportamento da un repertorio di possibili risposte, sia nel disingaggiarsi da uno stato emotivo ad un altro, quindi il processo di inibizione quando è efficace, ovvero "adattativo" e "funzionale", si sposa alla perfezione con il concetto di "flessibilità" o ancora meglio con quello di "variabilità".

Vedremo infatti come l'HRV (heart rate variability) e l'RSA (respiratory sinus arrhythmia) presentino una maggiore variabilità nei soggetti sani, rispetto a quelli che hanno, ad esempio, una patologia psichica come l'ansia o la depressione (J.F. Thayer, R.D. Lane, 2000).

Una volta chiariti tali concetti di base, passeremo in rassegna i sistemi coinvolti nella regolazione emotiva e nel comportamento sociale, descrivendo dapprima quelli quelli più generali, comprendenti varie aree e strutture del sistema nervoso, dando un successivo e specifico sguardo al funzionamento del nervo vago, introducendo la Teoria Polivagale (Porges, 2001, 2003b, 2007, 2009).

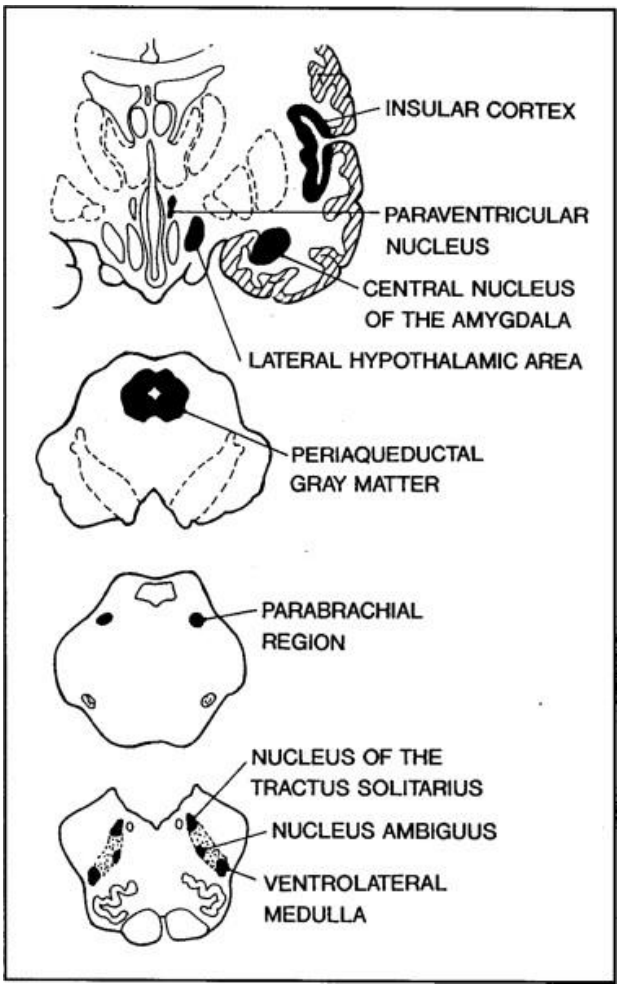

Figura 1.1-Central autonomic network. Fonte: Benarroch EE (2010)

1.3 Due sistemi coinvolti nella regolazione emotiva: il CAN (Central Autonomic Network) e l'AER (Anterior Executive Region)

Vi sono due centri principali che coordinano la regolazione emotiva e quindi anche quella comportamentale: la rete centrale autonomica (CAN) e la regione anteriore esecutiva (AER).

Il CAN funzionalmente è un sistema di regolazione interna, tramite il quale il cervello controlla le risposte visceromotorie, neuroendocrine e comportamentali, importanti per il raggiungimento dei vari scopi comportamentali e per l'adattamento dell'individuo.

Strutturalmente, comprende numerose aree: il giro cingolato anteriore, l'insula, la corteccia ventromediale prefrontale, il nucleo centrale dell'amigdala, il nucleo paraventricolare e relativi nuclei dell'ipotalamo, la sostanza grigia periacquedottale, il nucleo parabrachiale, il nucleo del tratto

solitario, il nucleo ambiguo, il midollo allungato ventrolaterale e ventromediale, ed il campo midollare tegmentale. (J.F. Thayer, R.D. Lane,2000, vedi fig. 1.1)

L'output del CAN è costituito dai neuroni del sistema simpatico e del parasimpatico, i quali agiscono entrambi sul nodo seno atriale (pacemaker naturale del cuore) regolando la variabilità del battito cardiaco (HRV), mentre solo il primo controlla la contrattilità cardiaca.

A sua volta il CAN riceve dei feedback dagli organi periferici, generando per esempio il riflesso barorecettivo, che controlla la pressione arteriosa sistemica.

L'HRV sembra dunque essere l'espressione dell'azione del CAN sul cuore. A tal proposito è utile chiarire che la componente ortosimpatica del CAN è sotto il controllo tonico inibitorio GABAergico. La distruzione o l'interruzione di questa via GABAergica comporta una disinibizione del simpatico e può portare a ipertensione e tachicardia (J.F. Thayer, R.D. Lane, 2000).

Si è infatti notato in diversi studi che una complessa variabilità dei battiti del cuore (HRV) è tipica di un organismo in salute e ben adattato. Una riduzione dei segnali vagali, con relativa disinibizione delle influenze del simpatico, è stata trovata nella depressione e nel disturbo d'ansia generalizzata, insieme a manifestazioni come: scarso controllo attentivo, disregolazione emotiva e inflessibilità comportamentale (Fridman & Thayer,1998; Thayer et al., 2000; Thayer et al., 1996).

Il tono cardiaco vagale, misurato dall'HRV, è relazionato quindi al controllo attenzionale ed alla regolazione emotiva (Nyklicek et al., 1997; Porges, 1991, 1992; Thayer et al., 2000). In modo specifico, un alto tono vagale (maggiore HRV) è associato ad una migliore capacità di autoregolarsi, quindi ad una migliore flessibilità comportamentale ed ad un migliore adattamento all'ambiente. Al contrario, un basso tono vagale (minore HRV) è associato ad una scarsa autoregolazione e flessibilità nell'adattamento comportamentale (J.F. Thayer, R.D. Lane, 2000).

Tutto ciò è importante in relazione ad un concetto più ampio di salute, in quanto già alla fine del secolo scorso, studiosi come Brosschot e Thayer (1997) hanno messo in relazione l'inibizione del tono vagale con l'ostilità (relazione approfondita in studi più recenti che tratterò in seguito) ed il rischio di sviluppare malattie cardiovascolari, in particolare l'ischemia del miocardio (Sroka et al., 1997).

Un' ulteriore struttura cerebrale implicata nella regolazione emotiva, è l'AER, ovvero la regione anteriore esecutiva.

Come suggerisce il suo nome, il suo ruolo è prettamente legato alla regolazione dei comportamenti dipendenti dal contesto, tramite un'attenta valutazione motivazionale degli stimoli interni ed esterni.

Le sue proiezioni vanno al sistema limbico rostrale e strutturalmente includono la corteccia frontale anteriore, insulare ed orbitofrontale, l'amigdala, la sostanza grigia periacqueduttale, lo striato ventrale ed i nuclei motori del midollo.

1.4 Le due vie del vago – La "Teoria Polivagale"

La teoria polivagale enfatizza l'importanza dei cambiamenti filogenetici nelle strutture neuronali che regolano il sistema nervoso autonomo, in particolare si concentra su come queste modificazioni evolutive abbiano contribuito ad una regolazione da parte dei due sistemi vagali più efficiente ed adattativa verso un ambiente sociale sempre più complesso (Porges, 2007).
Secondo tale teoria ci sono stati tre stadi nello sviluppo filogenetico del sistema nervoso autonomo, ogni stadio è associato ad uno specifico sottosistema autonomico.
Questi tre sottosistemi sono quindi filogeneticamente ordinati e legati ad uno specifico comportamento. Troviamo dunque:

a. il sottosistema che si occupa della comunicazione sociale, che è quello filogeneticamente più recente e che è sotto il controllo della via mielinizzata del vago;
b. il sottosistema di mobilizzazione, che è quello che controlla i comportamenti di lotta/fuga, regolato dal sistema nervoso simpatico, e da strutture come la sostanza grigia periacqueduttale, che se stimolata rostralmente elicita la lotta e caudalmente la fuga;
c. il sottosistema di immobilizzazione, che è sotto il controllo della via non mielinizzata del vago (immobilità senza paura) e della sostanza grigia periacqueduttale (freezing, "morte apparente" in caso di pericolo). Questo sottosistema è il più antico fra tutti. (S.W. Porges, 2007).

Vi sono quindi due vie vagali parasimpatiche, una mielinizzata e l'altra no, che vedremo "contrapporsi" all'azione del sistema simpatico.

1.5 HRV, RSA e "freno vagale"

Unicamente nei mammiferi, che hanno sistemi sociali più complessi, l'azione primaria di regolazione cardiaca del vago si è spostata dall'essere unicamente sotto il controllo della via non mielinizzata, che ha origine nel nucleo dorsale motorio del vago, per includere l'azione della via mielinizzata, che ha origine nel nucleo ambiguo (Porges,2007).
La via mielinizzata vagale agisce sul nodo sino-atriale svolgendovi un'azione cronotropa negativa, agendo sia direttamente sulle cellule pacemaker nodali, che attraverso l'inibizione del simpatico, e riducendo allo stesso tempo l'attività dell'asse ipotalamico-pituitario-adrenergico. Secondo Porges (2007), questo fa sì che l'individuo si predisponga ad interagire con gli altri, in quanto l'inibizione del simpatico induce uno stato di calma, essenziale per entrare in relazione con l'altro in modo positivo e funzionale.

In questo senso la via mielinizzata funziona come un freno vagale, la cui rapida inibizione e disinibizione può mobilizzare o calmare l'individuo (Porges et al., 1996); se tale freno diventa incapace di regolare l'omeostasi viscerale, prevarranno i comportamenti difensivi controllati dal simpatico e quelli sociali saranno minimizzati.
È quindi possibile che nei disturbi psichiatrici che presentano una compromissione evidente dei comportamenti sociali (per es. autismo, schizofrenia), vi siano strategie di regolazione dello stato neurobiologico che favoriscono i comportamenti difensivi e non quelli sociali affiliativi (Porges, 2007).
Anche per la teoria polivagale è quindi importante l'HRV come indice di valutazione dell'azione del vago sul cuore, in particolare quella della via mielinizzata. Tuttavia vi è un'altra risposta presa in considerazione: l'RSA.
L'HRV è la somma di diverse oscillazioni ritmiche cardiache sovrapposte e vi sono, in particolare, due periodicità principali: le alte frequenze sono associate al respiro spontaneo (RSA) e le basse frequenze sono relazionate alla regolazione della pressione sanguigna da parte dei barorecettori, quindi all'attività vasomotoria.
La frequenza dell'RSA è generata dagli stessi meccanismi del tronco, che controllano la frequenza del respiro, mentre l'ampiezza dell'RSA rappresenta l'impatto funzionale del vago, che origina dal nucleo ambiguo del tronco.
Un'alta soppressione dell'RSA, quindi un'alta soppressione da parte della via mielinizzata dell'attività del simpatico, è indice di una positiva regolazione sociale ed emotiva. Al contrario bassi livelli di modulazione dell'RSA sembrano predire il rischio di difficoltà nell'autoregolazione dei comportamenti sociali ed emotivi (Porges, 2007).

1.6 Il sistema di "ingaggio sociale" (Social Engagement System):

Nel processo evolutivo filogenetico, oltre all'integrazione della via non mielinizzata e mielinizzata del vago al fine di regolare la variabilità dei battiti cardiaci, c'è stato un altro importante cambiamento, volto ad un miglior adattamento ad una vita sociale sempre più complessa.
I nuclei del tronco che regolano la via vagale mielinizzata si sono integrati con i nuclei che regolano i muscoli della faccia e della testa: questo collegamento permette uno scambio continuo di informazioni tra quello che accade durante l'interazione sociale e lo stato corporeo emotivo interno (Porges, 2007). Questo fornisce una sorta di feedback spontaneo all'altro circa il proprio coinvolgimento o predisposizione all'interazione e l'andamento di quest'ultima in base a ciò che sta sentendo l'altro (Porges,2007).
Tale convergenza ha dato dunque vita al "Sistema di Ingaggio Sociale", il quale regola lo sguardo, le espressioni emotive facciali, i muscoli dell'orecchio medio, al fine di poter distinguere il suono

della voce umana dai rumori di sottofondo, i muscoli laringo-faringei per la prosodia e l'intonazione ed i muscoli d'orientamento della testa per i comportamenti di postura sociale.
Le stesse vie neuronali che sollevano le palpebre e controllano lo sguardo, mantengono in tensione il muscolo stapedio dell'orecchio medio, che facilita il riconoscimento della voce umana, così i meccanismi neuronali che permettono il contatto oculare sono condivisi con quelli che riconoscono la voce. Possiamo notare, infatti, come problemi nella direzione dello sguardo, nell'estrazione della voce umana, nelle espressioni facciali, nella postura della testa e nella prosodia, siano tipici di disordini psichiatrici come l'autismo (Porges, 2007).
Questo circuito associato influisce in modo armonico rallentando il ritmo cardiaco ed abbassando la pressione sanguigna, riducendo l'arousal, ai fini di promuovere uno stato di calma e l'ingaggio sociale (Craig, 2005; Thayer and Lane,2000). Infine, influisce anche sull'asse ipotalamo pituitario adrenergico, sui neuropeptidi sociali (ossitocina e vasopressina) ed il sistema immunitario (Carter, 1998; Porges 2001b).
A prova dell'esistenza di questo circuito e della sua funzione, Porges (2007) ha rilevato come differenze individuali nell'espressività del viso si associno all'azione del vago sul cuore, infatti una più bassa ampiezza dell'RSA si associa ad un minore tono muscolare dei muscoli della parte superiore del viso.

1.7 Neurocezione e Social Engagement

Il termine neurocezione è stato introdotto per enfatizzare un processo neuronale, distinto dalla semplice percezione. Secondo Porges (2007), tale sistema è capace di distinguere le informazioni ambientali e viscerali che sono indice di un ambiente sicuro, da quelle pericolose o minacciose per la sopravvivenza. Tale elaborazione è chiaramente inconsapevole e coinvolge strutture sia corticali che limbiche e sottocorticali.
La corteccia temporale, in particolar modo, è coinvolta nel riconoscimento della voce e del volto di persone famigliari, e nell'identificazione dei gesti, fornendo al sistema limbico tali informazioni.
La sensibilità della corteccia temporale a tali stimoli permette di fare in modo del tutto automatico ed inconsapevole elaborazioni complesse, essenziali per adattarsi ad un sistema sociale sempre più elaborato e flessibile, come è quello dei primati, nel quale si iniziano ad osservare comportamenti cognitivo-sociali sofisticati come l'inganno. La corteccia temporale, insieme al giro fusiforme ed il solco temporale superiore, sembra essere coinvolta nella valutazione delle intenzioni partendo dalla semplice analisi del movimento biologico, integrando poi tale informazione cinematica elementare con i movimenti facciali (espressioni emotive facciali) e le vocalizzazioni (prosodia ed intonazione)

della persona davanti. Tutto questo contribuisce nel percepire l'altro come sicuro ed affidabile, o attivare stati di paura o di allerta (Adolphs, 2002; Winston et al., 2002)

La connessione tra la corteccia temporale con strutture limbche come l'amigdala è dunque un circuito di controllo top-down sul processamento delle informazioni facciali, che inibisce l'attività delle strutture coinvolte nell'espressione delle strategie difensive, le quali se attive, come ben sappiamo, inibiscono quelle sociali affiliative (Pessoa et al., 2002).

Una neurocezione disfunzionale, dunque, porterebbe ad una reattività fisiologica maladattativa e all'espressione di comportamenti difensivi. Tali comportamenti sono solitamente associati a disordini psichiatrici che mostrano deficit sociali ed esperienze di paura intensa (per es. autismo, ansia sociale, fobie, disturbo ossessivo compulsivo, ecc., si veda Leckman et al., 1997).

1.8 Immobilizzazione senza paura e Social Engagement

L'immobilizzazione come sistema di difesa è filogeneticamente il più antico ed è associato ad una riduzione delle richieste metaboliche da parte dell'organismo. Nel corso della filogenesi, tale sistema di difesa ha perso vantaggio, infatti mentre per i rettili, che hanno un'ampia tolleranza alla riduzione d'ossigeno, tale meccanismo di difesa è vantaggioso, per i mammiferi l'inibizione del movimento abbinata ad un cambiamento nello stato autonomico, caratterizzato da apnea e bradicardia, può essere addirittura letale (Hofer, 1970; Richter, 1957). Tuttavia vi sono diverse attività sociali dei mammiferi che richiedono un'immobilizzazione, che è però "senza paura" (Porges,2007). Comportamenti come la riproduzione, l'allattamento, l'instaurarsi di un legame di coppia, hanno fatto in modo che nei mammiferi le aree della sostanza grigia periacqueduttale (PAG) che coordinano il primitivo comportamento difensivo di immobilizzazione, siano state modificate per sostenere le loro necessità di intimità sociale (Porges, 2007).

Nella porzione ventrolaterale della sostanza grigia periacqueduttale (1PAG) vi sono, infatti, recettori per l'ossitocina, un neuropeptide coinvolto nel parto, nell'allattamento, o in generale nelle cure materne e nello stabilire un legame di coppia (Carter, 1998; Insel and Young 2001).

Studi sui roditori, hanno mostrato che a seguito di una lesione caudale di v1PAG (regione che va dalla zona ventrolaterale di PAG all'acquedotto cerebrale) emergono conseguenze quali: una ridotta cifosi durante l'allattamento ed una maggiore aggressività nei confronti dei maschi estranei (Lonstein and Stern, 1998).

Ora che è stata definita la cornice teorica, nei prossimi paragrafi sarà approfondito il ruolo dell' RSA in alcuni disturbi psichici quali depressione e l'ansia, che talvolta tendono a presentarsi in comorbilità.

2. RSA, ANSIA E DEPRESSIONE

2.1 Il Disturbo Depressivo Maggiore

Il DSM 5 (APA 2013) definisce il disturbo depressivo maggiore come un disturbo caratterizzato da un cambio notevole dell'umore, accompagnato da tristezza o irritabilità e da cambiamenti psicofisiologici, come disturbi del sonno, dell'appetito, del desiderio sessuale e costipazione. Tipici del disturbo depressivo sono anche la perdita della capacità di provare piacere (anedonia), crisi di pianto, pensieri suicidi e lentezza nel dialogo e nell'azione (Belmaker & Agam,2008).

Secondo i criteri diagnostici del DSM 5, per poter far diagnosi di depressione maggiore, devono essere presenti 5 o più dei seguenti sintomi, per un periodo di due o più settimane:

1. Umore depressivo per gran parte del giorno, quasi ogni giorno, come indicato dal soggetto (es. mi sento triste, vuoto, senza fiducia) o da altre persone (es. sembra triste, piange spesso, è spesso irritabile);
2. Una marcata diminuzione della capacità di provare piacere (anedonia) e dell'interesse (abulia) in tutte, o quasi tutte, le attività, anche quelle in cui prima provava interesse, anche questo dev'essere presente per gran parte del giorno, quasi tutti i giorni;
3. Una significante perdita di peso o guadagno di peso, conseguenza di un decremento o incremento dell'appetito, che è presente in modo continuativo quasi ogni giorno;
4. Insonnia o ipersonnia;
5. Agitazione psicomotoria o ritardo nella motilità (questo sintomo dev'essere riportato da altri, in quanto non fa riferimento ad una sensazione personale e soggettiva, quindi ad una componente cognitiva-emotiva);
6. Fatica o perdita di energia (questo invece fa riferimento anche ad una sensazione soggettiva, quindi ha una valenza cognitiva-emotiva);
7. Sentimenti di mancanza di valore (abbassamento dell'autostima) o eccessivi ed inappropriati sensi di colpa, che possono talora essere deliranti (ruminazione mentale);
8. Una diminuita abilità nel pensare, nel concentrarsi o nel prendere decisioni;
9. Ricorrenti pensieri di morte (non solo riguardanti la paura di morire), una ricorrente ideazione suicidaria con o senza specifici piani per mettere in atto il suicidio e tentativi di suicidio.

È necessario che uno dei cinque sintomi sia l'umore depresso (1) o la presenza di anedonia ed abulia (2), inoltre tali sintomi devono presentarsi per gran parte della giornata e quasi tutti i giorni in un periodo prolungato di minimo due settimane, eccezion fatta per l'ideazione suicidaria (9).

Come previsto poi per tutti i disturbi psichici, la sintomatologia deve comportare un cambiamento disfunzionale nelle tre importanti aree di funzionamento: vita sociale, occupazionale e psicofisiologica (sonno, appetito, desiderio sessuale, cura del sé); e chiaramente i sintomi non devono essere attribuibili all'effetto di un farmaco o di una sostanza psicotropa.

2.1.1 Comorbidità

La sintomatologia depressiva può inoltre presentarsi con sintomatologia tipiche di altre patologie. La specificazione della presenza di tali altre sintomatologie è riportata solo quando sono rispettati i criteri per la diagnosi di disturbo depressivo maggiore (DSM V; APA 2013). Le comorbidità di nostro interesse sono quelle con l'ansia, la mania e la psicosi. L'ansia perché ha un effetto sull'RSA ed è spesso in comorbidità con la depressione; la mania e la psicosi, perché costituiscono variabili di esclusione per il reclutamento dei pazienti dello studio da noi condotto.

2.1.2 Depressione con sintomatologia ansiosa

La sofferenza ansiosa si caratterizza con la presenza di almeno due dei seguenti sintomi aggiuntivi a quelli della depressione maggiore:

1. Sentirsi agitati o in tensione
2. Sentirsi inusualmente irrequieti
3. Difficoltà a concentrarsi per via di varie preoccupazioni o una preoccupazione persistente ed invadente
4. Paura che qualcosa di terribile possa avvenire
5. Sentire di poter perdere il controllo di sé stessi

La diagnosi di tale comorbidità è importante in quanto alti livelli d'ansia sono stati associati ad un rischio più alto di suicidio, una durata maggiore della malattia e una più alta probabilità di mancata risposta ai trattamenti.

2.1.3 Depressione con sintomatologia maniacale o ipomaniacale (tratti misti)

La sintomatologia maniacale o ipomaniacale in presenza di una diagnosi di disturbo depressivo maggiore, senza però l'evoluzione in disturbo bipolare, si presenta con:

1. umore espanso o elevato

2. un innalzamento della stima di sé (grandiosità)

3. più loquacità del solito o una maggior pressione nel prendere parola nei discorsi con l'altro

4. sensazione che i pensieri si susseguano velocemente (fuga dell'idee)

5. incremento della sensazione di sentirsi energici e motivazione spropositata verso attività, che generalmente non vengono portate a termine

6. coinvolgimento in attività ad alto rischio (es. guidare una macchina ad alta velocità, avere un comportamento sessuale promiscuo e a rischio ecc.…)

7. diminuzione del bisogno di dormire.

La presenza di almeno tre di questi sintomi in comorbidità con il disturbo depressivo maggiore presenta un grave rischio per lo sviluppo di un disturbo bipolare vero e proprio, infatti quando la sintomatologia rispetta tutti i criteri per la mania o l'ipomania si fa solitamente diagnosi di disturbo bipolare e non di depressione, anche se la sintomatologia depressiva per definizione è presente ed altamente ricorrente nel disturbo bipolare.

2.1.4 Depressione con sintomatologia psicotica

Vi è una sintomatologia psicotica in comorbidità con il disturbo depressivo maggiore, quando sono presenti anche deliri e/o allucinazioni e questi sono congruenti con l'umore o incongruenti.

Quando sono congruenti il contenuto di tali deliri o allucinazioni riguardano la propria inadeguatezza, sensi di colpa irragionevoli o assurdi, la malattia, la morte, il nichilismo e determinati eventi, che accadono, secondo il soggetto, come "giusta punizione" per un atto commesso. Quando invece non sono congruenti non ruotano intorno alle tipiche tematiche depressive, ma è possibile che vengano presentati insieme a quelli congruenti.

Talvolta possono essere presenti stati catatonici, nei quali il soggetto è amimico, immobile, insensibile verso gli stimoli esterni, i suoi arti sono posizionati in modo innaturale ed i muscoli sono contratti. L'individuo può inoltre presentare sintomi come il "grimacing", ovvero inappropriate espressioni facciali del tutto scollegate dalla situazione in atto, che presentano anch'esse un'alterata contrazione dei muscoli.

2.1.5 Sviluppo e decorso

Il disturbo depressivo maggiore può apparire a qualsiasi età, ma la probabilità dopo la pubertà aumenta, fino a raggiungere un picco intorno ai 20 anni, infatti la prevalenza di persone che soffrono di tale disturbo ha tra i 18 ed i 29 anni.

Questo non esclude che si possa iniziare a soffrire di depressione maggiore anche in età avanzata, ma il numero di persone che ne soffrono tra i 18 ed i 29 anni è tre volte più grande di quello che troviamo nella fascia d'età, che va dai 60 anni in poi. Questa probabilità, inoltre, cresce del triplo

nelle giovani donne, rispetto ai maschi. Il quadro di presentazione di tale disturbo è vario tra le diverse persone, c'è chi soffre di episodi depressivi gravi con episodi ricorrenti, intervallati da periodi di due mesi o più in cui non ci sono sintomi, oppure ci possono essere episodi discreti intervallati da anni in cui vi sono pochi sintomi o addirittura alcun sintomo. La varietà nella presentazione della sintomatologia depressiva è strettamente legata anche alla prognosi. La maggior ricorrenza e cronicità degli episodi depressivi accresce la probabilità di sviluppare annessi disturbi di personalità, d'ansia e l'uso di sostanze psicotrope, diminuendo le possibilità di guarigione e di buon esito del trattamento. Il rischio di ricorrenza degli episodi, tra l'altro probabilmente sempre più severi, aumenta per i soggetti che hanno avuto un precedente episodio grave, nei giovani e nelle persone che hanno già avuto episodi multipli di depressione. Bisogna inoltre tenere presente che il disturbo bipolare, spesso, ha inizio con episodi depressivi, che possono essere seguiti da fasi maniacali o ipomaniacali solo in seguito. Individuare quindi altri tipi di sintomatologia è importante per prevedere l'insorgenza di un disturbo bipolare o della schizofrenia, nel caso di sintomi psicotici. Per capire come la depressione si instaura, come si mantiene e soprattutto il suo rapporto con l'RSA, la regolazione emotiva e la socializzazione, è necessario ampliare lo sguardo al substrato neurofisiologico e a come questo si relazioni con i fattori ambientali, dando vita a modificazioni anche di tipo epigenetico.

2.1.6 Substrato neurofisiologico ed influenze ambientali – la disfunzione del sistema adreno-ipotalamico pituitario

In letteratura è risaputo che l'ereditabilità genetica della depressione è intorno al 37% (Sullivan et al, 2000), che è una percentuale molto più bassa di quella legata al disturbo bipolare ed alla schizofrenia. Gli studi condotti hanno dimostrato che la depressione non è causata da un singolo gene, ma c'è una complessa variabilità genetica nell'eziologia di tale disturbo (Holmans et al. 2007).

Il 5-HTTLPR sembra essere coinvolto nello sviluppo della depressione, dell'ansia e di personalità fortemente pessimistica. Caspi e colleghi (2003) mostrano però che ciò è vero solo in associazione con traumi o particolari eventi stressanti, che si presentano durante il corso della vita.

Come mostrano studi fatti sulle arvicole (Weaver et al., 2004), alcuni fattori ambientali possono infatti influenzare in modo epigenetico l'espressione di alcuni geni e quindi la predisposizione allo sviluppo di determinate caratteristiche e malattie. Per esempio, un incremento delle cure materne causa un cambiamento genetico nella regione promotrice del gene che codifica per il recettore dei glucocorticoidi. Il risultato ottenuto da Weaver et al., (2004) è particolarmente importante per l'uomo, in quanto i glucorticoidi sono coinvolti nella reazione allo stress da parte del sistema

adreno-ipotalamico-pituitario, che presenta importanti variazioni nei depressi e sembra causare anche susseguenti problemi a livello cardiocircolatorio (vedi fig 2.1).

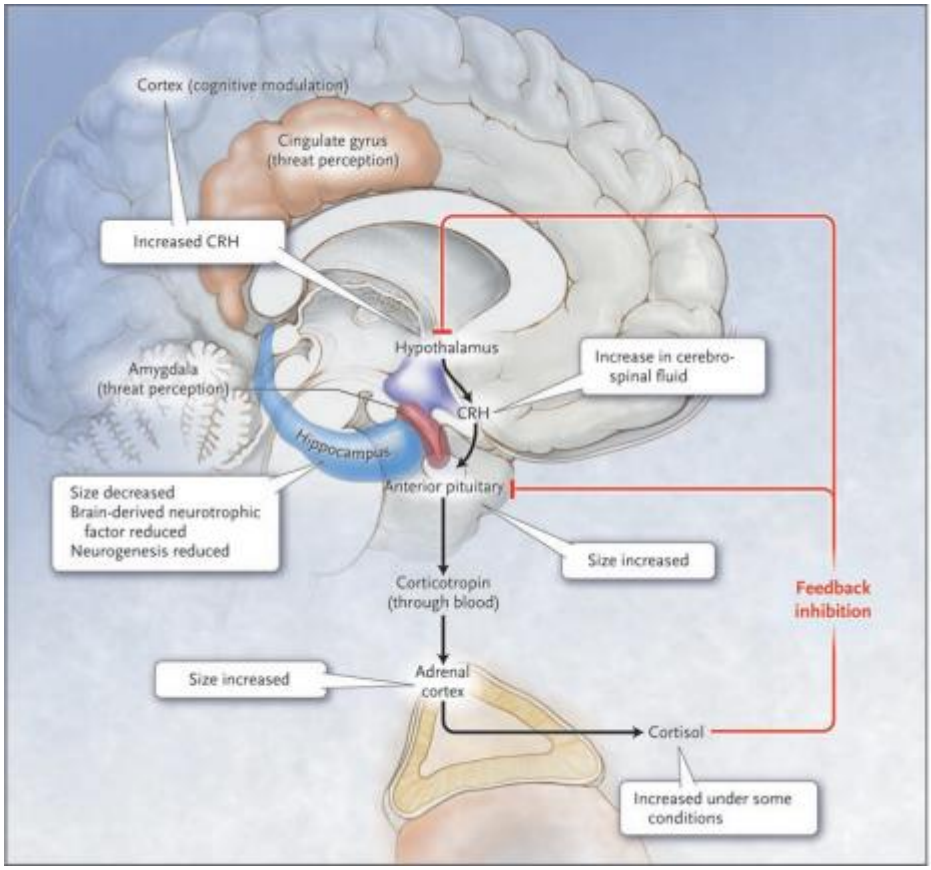

Figura 2.1 *Il sistema ipotalamico–pituitario–surrenalico nella Disturbo Depressivo Maggiore - Alterazioni legate al cortisolo, regolato dal circuito ipotalamico-pituitario-surrenalico, possono essere alla base della risposta allo stress nei depressi. Le frecce nere mostrano che in risposta allo stress, la cui percezione viene rielaborata dalla corteccia e dall'amigdala per poi essere trasmessa all'ipotalamo, l'ormone di rilascio delle corticotropine (CRH) viene secreto, stimolando la ghiandola pituitaria a rilasciare le corticotropine nel flusso sanguigno. Queste a loro volta stimolano la corteccia surrenale, la quale produce ed immette in circolo l'ormone dello stress: il cortisolo. Le linee tracciate in rosso mostrano il ritorno inibitorio, che ha il rilascio di cortisolo, sull'ipotalamo e sulla ghiandola pituitaria, le quali inibendosi smettono di produrre CRH e di conseguenza corticotropine. Evidenze sui pazienti depressi mostrano che i livelli di CRH e di cortisolo sono più alti in questa popolazione clinica, che le dimensioni della ghiandola pituitaria anteriore e della corteccia surrenale sono maggiori e che la dimensione dell'ippocampo, il numero di neuroni e delle glia diminuisce, riflettendo una ridotta neurogenesi dovuta agli alti livelli di cortisolo. Fonte: Belmaker et al., 2008.*

Il messaggio dello stress percepito viene trasmesso dalla corteccia all'ipotalamo, dove l'ormone per il rilascio delle corticotropine (CRH) è captato dai recettori pituitari. Questo fa sì che le corticotropine vengano rilasciate nel plasma sanguigno per andare a stimolare i recettori delle corticotropine della corteccia surrenale, la quale rilascia poi il cortisolo, ovvero l'ormone dello stress. I recettori del cortisolo a livello ipotalamico rispondono facendo decrescere la produzione di CRH, al fine di mantenere l'omeostasi. Ci sono evidenze che il cortisolo ed il suo rilasciatore a livello del SNC (Sistema Nervoso Centrale) siano coinvolti nella depressione (Merali et al., 2004; MacMaster et al. , 2006). Pazienti che soffrono di depressione, infatti, presentano elevati livelli di cortisolo nel plasma sanguigno e di CRH nel liquido cerebrospinale, inoltre si è visto un maggior livello di sequenze di RNA messaggero per il CRH nelle regioni limbiche del cervello, regioni fortemente legate all'esperienza emotiva (Burke et al., 2005; Merali et al., 2004).

In studi che hanno usato il desametasone, un farmaco corticosteroide che viene usato per valutare l'efficienza dell'asse ipofisi-surrene, si è visto che la sensibilità dell'ipotalamo ai feedback del cortisolo per diminuire il CRH è assente in almeno metà dei pazienti con depressione grave presi in esame (Carroll et al., 2007). Tale circuito difettoso potrebbe essere stato alimentato da esperienze traumatiche, si è infatti visto come individui con una storia di abuso fisico o sessuale durante l'infanzia, tendano ad avere maggiori livelli di CRH nel liquido cerebrospinale (Lee et al., 2005). Allo stesso tempo alimentano un circolo vizioso in cui vi è una maggiore e disfunzionale reazione allo stress, che si traduce quindi nell'esperienza di ricorrenti eventi stressogeni (Belmaker & Agam, 2008).

Sembra esserci dunque nella depressione un'eccessiva azione del sistema nervoso simpatico, spiegando, almeno in parte, l'associazione tra depressione e mortalità per problemi a carico del sistema cardiocircolatorio (Lespérance et al.,2007). Un livello elevato di cortisolo nel sangue incrementa, infatti, il rischio che le arterie coronarie si occludano, in quanto il cortisolo è responsabile di un maggior accumulo di tessuto adiposo e conseguentemente di un maggior livello di colesterolo HDL nel sangue. (Brown et al., 2004; Taylor et al., 2005).

2.2 RSA, UN PARAMETRO MOLTO SENSIBILE

In letteratura ci sono evidenze contrastanti circa la relazione tra RSA e depressione: ciò è dovuto sia all'eterogeneità delle procedure utilizzate in ambito scientifico, sia alle diverse componenti che incidono sull'RSA e che tendono a presentarsi insieme alla depressione, oscurando quindi il possibile effetto principale dovuto a quest'ultima.

2.2.1 RSA A RIPOSO, FLUTTUAZIONI DELL'RSA E DEPRESSIONE

I risultati in letteratura sull'RSA a riposo nei depressi sono controversi. Come abbiamo già precedentemente osservato, una bassa RSA a riposo è associata ad un povero controllo degli impulsi, all'insorgenza di depressione ed ansia, ad un più elevato rischio di patologie cardiovascolari, di mortalità, ad un diminuito funzionamento sociale, fino ad una cospicua probabilità di rimanere socialmente isolati (Carney et al.,2005; Tsuji et al., 1996). Per quanto riguarda la relazione tra RSA e depressione, mentre alcuni studi hanno dimostrato una relazione tra queste due variabili, altri non hanno riportato differenze tra pazienti depressi e individui sani (J.Rottenberg, K.Salomon et al. 2007).

Uno studio longitudinale (M.Yaptangco et al., 2015), misurando solo l'RSA a riposo, è riuscito a dimostrare come un basso RSA sia predittivo dello sviluppo di una sintomatologia depressiva, in un campione di giovani adulti precedentemente senza diagnosi, a distanza di un anno.

In un altro studio del 2007 di J.Rottenberg e colleghi (2007) si osserva, invece, come la relazione tra RSA a riposo e depressione svanisca quando si includono nel modello variabili di salute fisica (attività fisica, Body Mass Index, qualità del sonno) e variabili respiratorie, mentre non accade la medesima cosa quando si considera la reattività vagale, ovvero le variazioni dell'RSA rispetto alla condizione di riposo, per esempio, durante un compito. Ciò indica che è sempre meglio prendere in considerazione entrambe le variabili.

A differenza dell'RSA a riposo, quando si prende in considerazione la reattività vagale si osserva come vi sia un diverso pattern di comportamento dell'RSA tra popolazione clinica e normotipica, e come questa differenza non perda di significatività statistica includendo le variabili respiratorie e di salute fisica sopra elencate. In questo senso, prendere in considerazione anche la reattività vagale consente di avere risultati "più robusti" e "resistenti" all'effetto di variabili legate più allo stile di vita, che alla depressione. Questo è importante, se consideriamo che uno stile di vita disfunzionale è legato alla depressione, come anche ad altre condizioni patologiche, sia fisiche che psichiche.

Per capire quali sono questi pattern di attività vagale che si differenziano e come lo fanno è necessaria una rapida illustrazione del lavoro di Rottenberg e colleghi (2007). L'autore ha condotto uno studio che si componeva di tre fasi: baseline, compito, recovery.

E'stata misurata l'RSA a riposo (baseline) e durante la visione di filmati con una valenza neutrale). In seguito, entrambi i gruppi (sia quello clinico che quello di controllo) sono stati sottoposti a due diversi tipi di compito:

- un "mirror tracing task", in cui il soggetto era chiamato a tracciare una stella, senza toccare i contorni, mentre guardava la propria mano che disegnava riflessa su uno specchio
- un compito verbale, in cui il soggetto era chiamato a preparare un discorso su uno specifico argomento (es. difendere se stessi da una pena ingiusta davanti ad una corte).

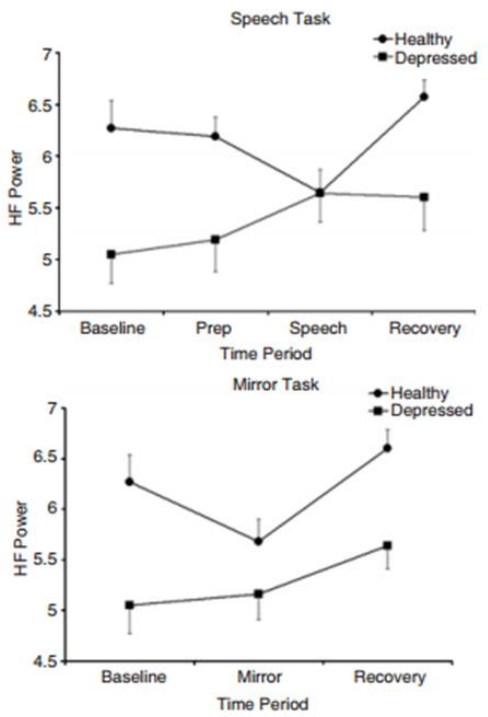

Figura 2.2.1 Rsa reactivity nelle due condizioni sperimentali: speech task-compito del discorso, in alto, mirror-task compito del disegno guardando lo specchio, in basso. Fonte: J.Rottenberg e colleghi (2007).

Entrambi i compiti avevano una durata di 2 minuti ed entrambi elicitavano l'abbassamento del tono vagale dovuto alla situazione stressante, come visto in precedenti studi (Solomon,2005; Keltikangas-Ja¨rvinen & Heponiemi,2004).

Infine, il periodo di recovery è stato registrato nei due minuti seguenti il compito, dando ai partecipanti solamente l'istruzione di sedersi e rilassarsi.

In figura 2.2.1 si possono notare tre principali differenze tra le due popolazioni:

1. La popolazione clinica presenta un'RSA generalmente più bassa in entrambe le condizioni;

2. Mentre nel campione di controllo, durante entrambi i compiti stressanti si ha un abbassamento dell'RSA, nel campione dei depressi si ha un incremento;

3. Durante la fase di recovery, l'RSA dei depressi rimane pressoché invariata, mentre quella del campione normotipico torna a ricrescere fino ai livelli di baseline ed anche oltre, in modo particolarmente evidente nel compito stressante del discorso.

I risultati mostrano come l'RSA sia pressoché "uguale" durante il discorso, mentre si differenzi totalmente in fase di recovery, inalzandosi per i controlli e restando quasi inalterato nei depressi. Altra cosa da notare, riferendosi alla seconda osservazione fatta, è che sebbene durante il discorso

l'RSA raggiunga livelli simili nei due gruppi, in un caso costituisce un decremento rispetto alla baseline (controlli), nell'altro un incremento (depressi).

Infine, per quanto riguarda il punto 1, si può vedere meglio nel compito del disegno allo specchio come l'RSA sia in tutte le condizioni più bassa nei depressi, rispetto ai controlli.

2.2.2 ALTRE VARIABILI COINVOLTE NELLA RELAZIONE RSA-DEPRESSIONE

1. Farmaci

I farmaci che un soggetto affetto da disturbo depressivo maggiore può assumere sono molteplici. Ciò dipende dal fatto che la depressione può presentarsi in comorbidità con altri tipi di disturbi, come l'ansia, o presentarsi insieme a sintomatologie proprie di un disturbo bipolare o di una psicosi. Inoltre come già precedentemente detto, chi soffre di depressione ha un maggiore rischio di sviluppare disturbi cardiocircolatori (Carney et al.,2005; Tsuji et al., 1996).

I farmaci, in particolare quelli psicotropi e cardiaci, sono importanti fattori di confusione, quando si studia l'attività del sistema nervoso autonomo (Licht et al. 2010; Stapelberg et al. 2012), .

Si può, infatti, osservare come studi che hanno incluso pazienti depressi che facevano uso di farmaci hanno riportato risultati nulli (Straneva-Meuse et al. 2004), così come quelli che avevano nel campione soggetti con elevati fattori di rischio cardiovascolare (Taylor et al., 2006).

Per questo è stato necessario studiare quali psicofarmaci presentassero un significativo effetto sull'RSA e quali no, in modo da tenere sotto controllo tale variabile in studi sperimentali che studiano aspetti autonomici.

Gli studi sui farmaci mostrano, infatti, che gli antidepressivi non hanno un impatto significativo sull'HRV, fatta eccezione per i triciclici (Kemp et al. 2010).

Per quanto riguarda, invece, il trattamento farmacologico di altri disturbi o sintomatologie, che si presentano in comorbidità, è stato visto che il litio e gli anticonvulsivanti incidono sull'HRV (Henry et al. 2010; Lotufo et al. 2012) e che gli antipsicotici influenzano i tratti ECG nell'intervallo QTc, avendo effetti anche sulle funzioni autonomiche (Agelink et al. 2001; Cohen et al. 2001; Henry et al. 2010). Tra gli antipsicotici, la clozapina è quella che ha maggior influenza sull'equilibrio simpato-vagale (Agelink et al. 2001; MueckWeymann et al. 2002), ma fortunatamente è uno psicofarmaco raramente usato nel trattamento dei disturbi dell'umore.

Infine, per quello che riguarda le patologie legate al cuore, anche i betabloccanti possono avere effetto sull'equilibrio simpato-vagale: l'uso a lungo termine del propranolo, per esempio, può incrementare il tono vagale (Lampert et al. 2003).

2. Età e Genere

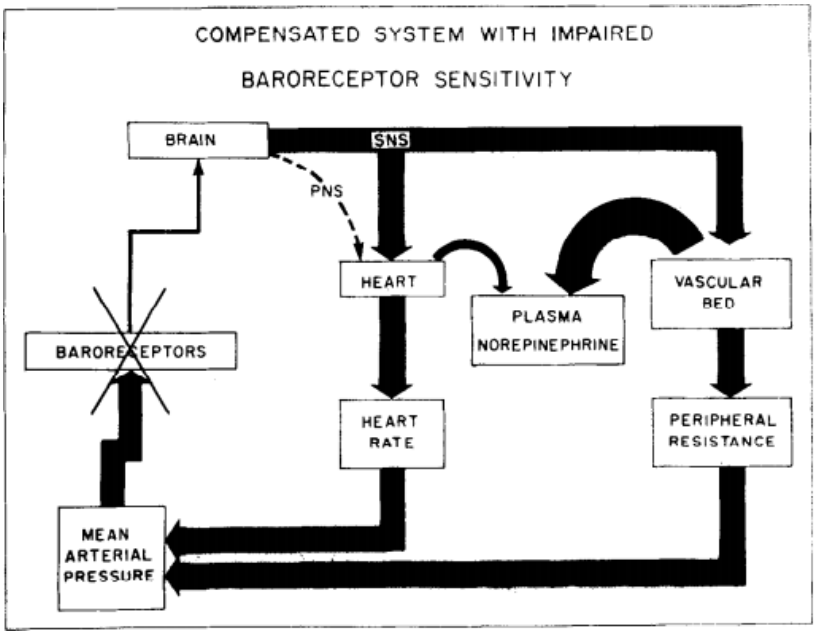

Figura 2.2.2 -Compromissione del sistema barorecettori-SNA, dovuta all'età. Fonte: Pfeifer et al.,1983

Tra le variabili socio-anagrafiche, ci sono due variabili intervenienti molto importanti: l'età ed il genere.

Dalle ricerche si nota un incremento dell'azione del sistema simpatico ed un decremento di quello parasimpatico con l'avanzare dell'età. Ciò potrebbe essere compatibile con un'alterazione del riflesso barocettivo negli individui anziani (Pfeifer et al., 1983, Rowe et al., 1980).

Con l'avanzare dell'età (vedi fig. 2.2.2), c'è un decremento della sensibilità dei barorecettori dato o da un danno delle fibre afferenti, che vanno da questi barorecettori al cervello, o da un difetto delle cellule cerebrali nel riconoscere adeguatamente i segnali che provengono dai barorecettori. Il risultato è che il messaggio che arriva al cervello, o che viene decodificato da quest'ultimo, è errato.

Il segnale errato fa rilevare una minore pressione arteriosa, che in verità non c'è, questo si traduce in un incremento dell'azione del sistema simpatico sul cuore e sulla muscolatura liscia dei vasi sanguigni, al fine di incrementare la pressione arteriosa, ed in un decremento dell'azione del parasimpatico. Infine vi è un incremento delle norepinefrine nel plasma sanguigno, che come sappiamo sono coinvolte nella risposta "lotta-fuga" del simpatico (Pfeifer et al.,1983; vedi fig. 2.2.2).

Tutto questo ha chiaramente effetto sull'RSA: Pfeifer e colleghi (1983) mostrarono un aumento nella frequenza e una diminuzione di HRV e nell'RSA negli anziani.

Un esempio di questa variazione è ben visibile dal grafico in figura 2.2.3, che mostra la variazione dell'intervallo RR e della frequenza cardiaca in un giovane di 22 anni ed in un anziano di 79 anni.

È visibile come la frequenza cardiaca dell'anziano sia maggiore di quella del giovane e l'RSA più bassa, ma cosa più importante è evidente come le due risposte cardiache nell'anziano abbiano

minore variabilità. Questa minore variabilità produce un “effetto tetto” nell’andamento di queste due risposte del cuore, le quali si allineano intorno ad un range di valori sempre più ristretto.

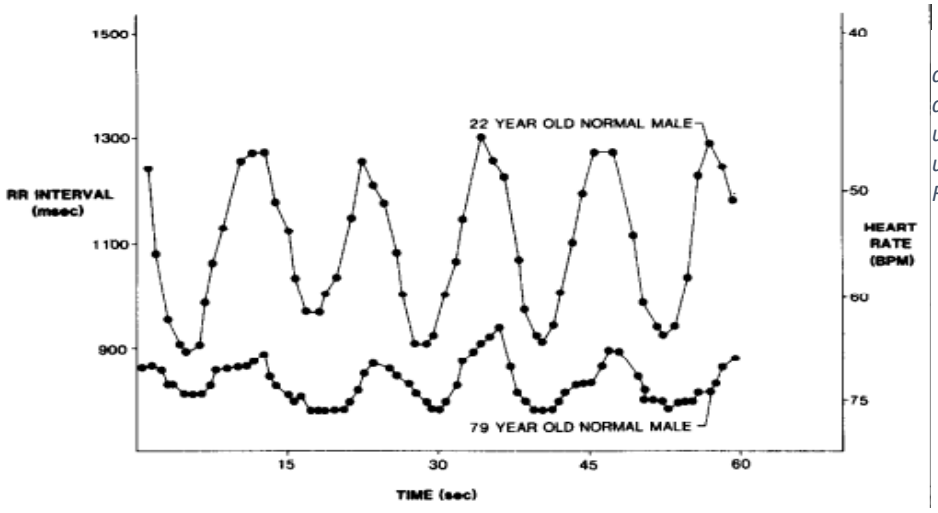

Figura 2.2.3-Variazione dell'intervallo R-R (RSA) e della frequenza cardiaca in un giovane di 22 anni e di un anziano di 79 anni. Fonte: Pfeifer et al.,1983.

A conferma di questi dati, uno studio di Yaptangco et al., (2015) ha reclutato al contrario di quello precedente sia uomini che donne .

Sono importanti da considerare anche eventuali differenze di genere, visto che la depressione ha un diverso impatto sulla mortalità di maschi e femmine. Una metanalisi di 25 studi, che includevano soggetti sia maschi che femmine tra i 18 e gli 85 anni, ha rivelato tramite una regressione multivariata che il rischio era più alto per la popolazione depressa maschile, rispetto a quella femminile, in particolare uomini di 40 anni o più vecchi (Cujpers and Smit, 2002). Se si prende in considerazione, inoltre, la morte per disturbi cardiovascolari, si nota che, sebbene uomini e donne depressi abbiano lo stesso rischio di sviluppare problemi cardiocircolatori, gli uomini tendono di più a morire a causa di questi disturbi (Penninx et al., 1999).

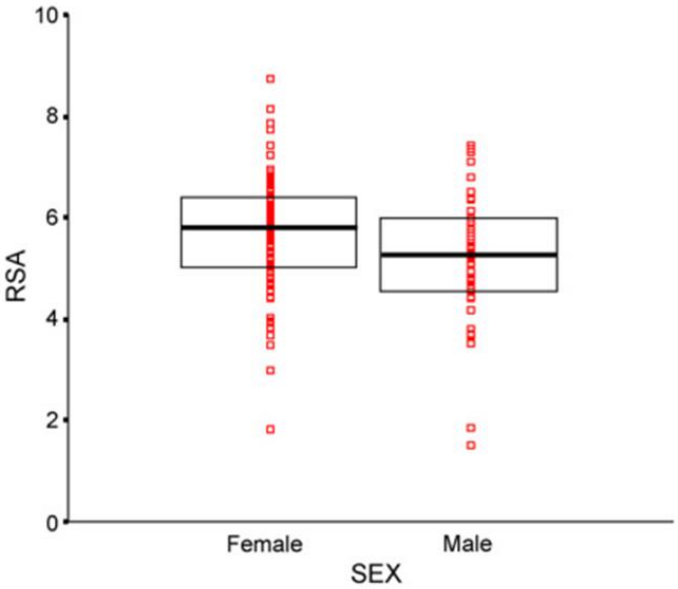

Figura 2.2.4-Box plot che mostra la differenza RSA tra maschi e femmine. Fonte: Chambers e colleghi (2007)

Uno studio di Chambers e colleghi (2007) ha valutato l’RSA lungo un periodo di 5 minuti e ciò che si evidenzia dalle analisi è che, come si vede in figura 2.2.4, le donne presentano un’RSA più alta degli uomini. A conferma di ciò che era stato visto nei precedenti studi già citati (Pfeifer et al.,1983; M. Yaptangco et al., 2015), per quanto riguarda l’età si

osserva che ha un effetto significativo (F = [1,135] = 1.7, p = 0.03; R^2 = 0.07) sull'RSA a riposo, ma tale effetto non varia in base al genere.

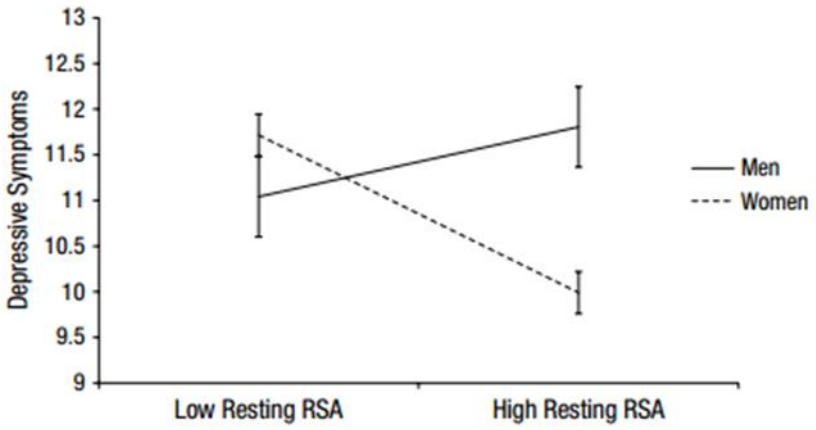

Figura 2.2.5 Differenze di genere nell'effetto dell'RSA a riposo sui sintomi depressivi, addirittura negli uomini si ha un andamento opposto a quello femminile, tuttavia non è risultato significativo il rapporto tra RSA a riposo e sintomi depressivi negli uomini, mentre è risultato significativo per le donne. È chiaramente evidente come una maggiore RSA correli con un numero significativamente minore di sintomi depressivi nelle donne. Fonte: Hamilton & Alloy, 2017

Infine in un recente studio (Hamilton e Alloy, 2017), sebbene non siano state trovate differenze significative tra i sessi nell'RSA a riposo o nella reattività vagale, si è osservata una differenza tra i sessi nella correlazione tra RSA a riposo e sintomi depressivi. I risultati evidenziano, infatti, che solo nelle donne l'RSA bassa a riposo correla con un maggior numero di episodi depressivi nell'arco della giornata (vedi fig. 2.2.5). Una possibile spiegazione di tale risultato è che la regolazione affettiva è più importante per le donne, dato che le donne tendono ad avere un'intensità emozionale ed un arousal maggiore rispetto agli uomini (Kelly, Tyrka, Anderson, Price, & Carpenter, 2008).

3.Bmi, sedentarietà, disturbi del sonno

Alcuni studi hanno preso in considerazione variabili che di solito si presentano con una certa frequenza in chi soffre di depressione ed in generale in chi soffre di disturbi psicologici, come per esempio la sedentarietà (Hollenberg & Haight, 2004), la quale era già risultata associata con una bassa RSA in uno studio di Molgaard, Hermansen, & Bjerregaard(1994). Insieme a questa, l'attività fisica, il BMI (Body Mass Index) e la qualità del sonno, sembrano avere una sostanziale influenza sull'RSA a riposo (correlano con questa negativamente) ma non sulla reattività vagale. Questo è di particolare interesse, visto che inattività fisica, disturbi del sonno, come anche sintomi ansiosi, erano più presenti nel campione clinico che in quello di controllo (Rottenberg et al.,2007; Yaptanco et al., 2015).

4.Traumi

Non molti studi hanno preso in considerazione l'influenza del trauma sull'RSA, anche se è noto che l'esperienze traumatiche sono riportate spesso dai pazienti depressi (Jill M. Cyranowski et al., 2011).

L'esposizione ad eventi di vita traumatici può avere effetti a lungo termine sul sistema limbico, che governa l'output autonomico (Jill M. Cyranowski et al., 2011; Lupien SJ, McEwen BS, Gunnar MR, Heim C., 2009). Infatti, pazienti con disturbo da stress post-traumatico presentano una più bassa RSA a riposo rispetto ai controlli (Jill M. Cyranowski et al., 2011; Cohen H, Matar MA, Kaplan Z, Kotler M.,1999; Cohen H, Kotler M, Matar MA, Kaplan Z, Miodownik H, Cassuto Y., 1997).

A tal proposito, uno studio condotto da Cyranowski e colleghi (2011) prese in considerazione la relazione tra trauma e RSA a riposo, sottoponendo due gruppi di 15 donne di età compresa tra i 20 ed i 40 anni a due compiti diversi. Il sesso maschile e l'uso di psicofarmaci, costituivano criterio di esclusione per la partecipazione alla ricerca. Il primo gruppo era sottoposto ad un compito chiamato "speech stress condition" (fare un discorso per difendersi dall'accusa di taccheggio) che avrebbe dovuto indurre uno stato di stress e quindi un abbassamento dell'RSA. Il secondo compito era una "relationship focused imagery (l'immaginazione di un momento in cui ci si è sentiti innamorati o infatuati), che, al contrario, avrebbe dovuto indurre invece un'attivazione del vago. Il livello di traumaticità è stato valutato tramite il Trauma History Questionnaire (Green et al., 1995).

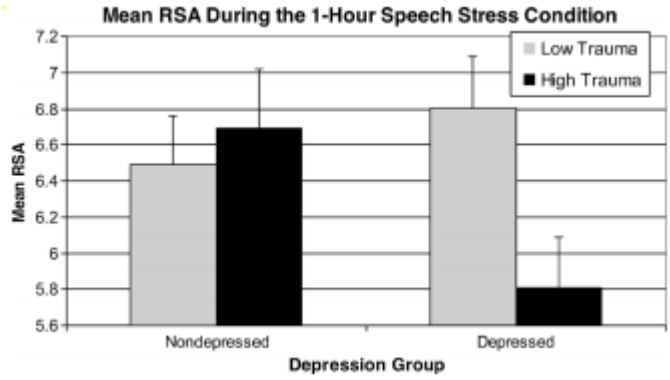

Figura 2.2.6- Medie dell'RSA osservate durante la "speech stress condition": interazione gruppo clinico x storia traumatica. Fonte:Cyranowski et al. , 2011.

Premesso che non sono state trovate differenze tra il gruppo sperimentale e quello di controllo, per quanto riguarda il numero di soggetti con un'elevata traumaticità, i risultati hanno confermato l'ipotesi: le donne depresse con un'alta traumaticità tendono a mostrare un'RSA più bassa, durante il corso della "speech stress condition" vedi fig n. 2.2.6).

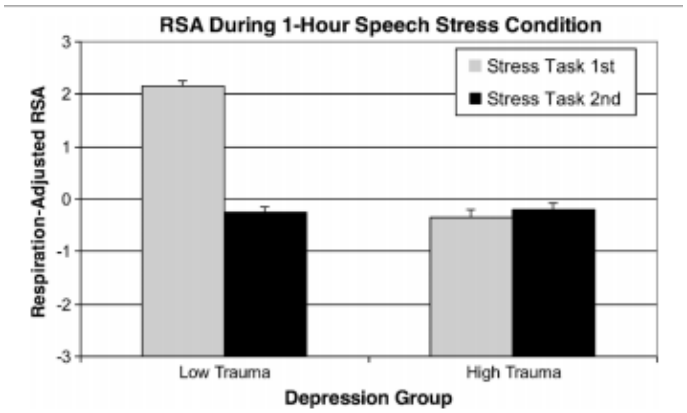

Figura 2.2.7- Livelli di RSA durante la "speech stress condition", dopo l'esclusione dal modello delle variabili respiratorie: interazione "storia traumatica" x "ordine del compito" Fonte: Cyranowski et al. , 2011.

È da notare però, come in questa prima parte dello studio, la significatività dell'interazione tra il fattore "gruppo" e il fattore "storia traumatica" sia marginalmente significativa ($F(1,22) = 9.61$, $p = .05$) e perda di significatività nell'analisi successiva, fatta dopo il controllo del ritmo respiratorio.

Infatti, in questa seconda analisi, osserviamo nell'interazione "storia traumatica x ordine del compito", che le donne con un basso livello di traumaticità presentano sì una più alta RSA, ma solo quando il compito stressante viene per primo. (vedi fig. 2.2.7).

Confrontando le analisi si è osservato l'effetto del periodo previsto, ovvero un abbassamento dell'RSA durante il compito stressante (speech stress condition) ed un incremento per l'imagery condition (vedi figura 2.2.8 e fig. 2.2.9).

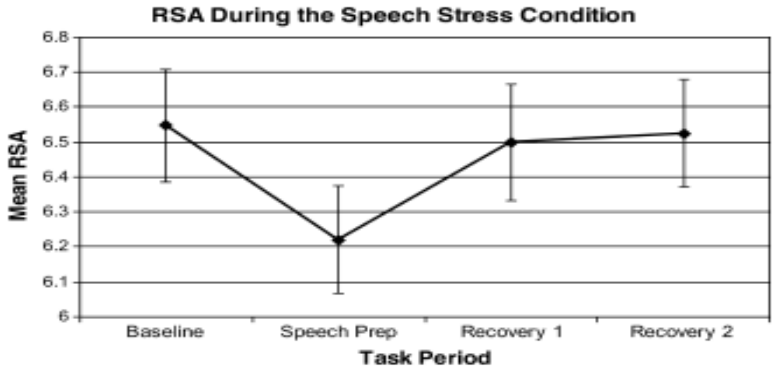

Figura 2.2.8 – Principale effetto del "periodo" sui livelli di RSA, osservato durante il corso della "speech stress condition". Fonte: Cyranowski et al. , 2011.

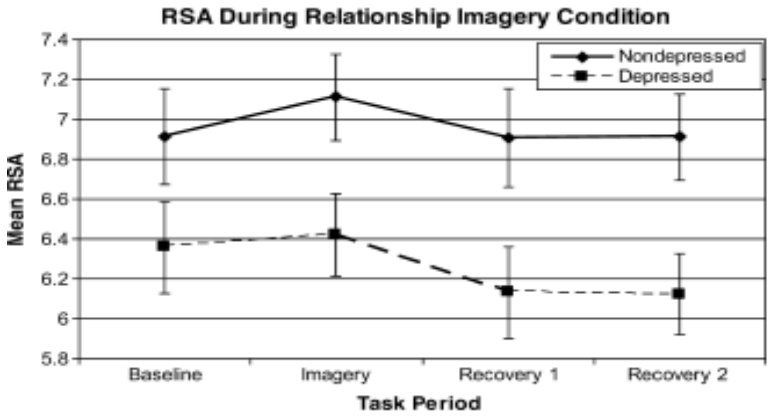

Figura 2.2.9– Livelli dell'RSA registrati durante il corso della "relationship imagery condition" Fonte: Cyranowski et al. , 2011.

Per quanto riguarda il compito immaginativo si osserva sempre un effetto del periodo ed uno del gruppo, infatti vediamo come l'RSA tenda ad aumentare passando dalla baseline al compito, per poi diminuire durante la fase di recovery, in entrambi i gruppi, ma come l'RSA sia più bassa nelle donne depresse (vedi fig. 2.2.9).

Da questo studio si evince quindi che esiste un rapporto tra disregolazione dell'azione del vago e depressione. Inoltre, la presenza di un'elevata traumaticità nella storia di vita incide abbassando ulteriormente l'RSA e quindi l'azione del vago nelle condizioni di stress.

Dato che episodi traumatici precoci incrementano il rischio di sviluppo del disturbo depressivo maggiore (J. M. Cyranowski et al., 2011) e determinano, in base ad alcuni studi citati da Cyranowski e colleghi (2011), sia differenti pattern neurobiologici tra i pazienti, che una diversa risposta alle terapie (Heim C, Newport DJ, Mletzko T, Miller AH, Nemeroff CB, 2008; Nemeroff CB et al., 2003), ulteriori studi sul trauma sarebbero utili al fine di chiarire le criticità che esso può comportare a livello neuro-fisiologico e cardiaco, in particolare quando si tratta di traumi subiti in età precoce (J. M. Cyranowski et al., 2011).

2.5 ANSIA E DEPRESSIONE

"Metodologicamente è molto difficile separare l'effetto dovuto all'ansia o alla depressione, proprio per la loro alta comorbidità" (Diamond and Fisher, 2017).

Diverse ricerche hanno già dimostrato che chi soffre di ansia generalizzata tende ad avere una ridotta reattività vagale (Diamond and Fisher, 2017; Hoehn-Saric and McLeod,2000), ovvero un'alterazione delle risposte del sistema parasimpatico e simpatico agli eventi stressogeni (Diamond and Fisher, 2017; Thayer et al., 1996; Hoehn-Saric et al., 2004; Fisher et al., 2010; Fisher and Newman, 2016).

Una rigidità a livello autonomico, come ben abbiamo avuto già modo di vedere, è stata osservata anche nella depressione, ma alcuni studi hanno ricondotto questa ridotta attività del parasimpatico ai disturbi d'ansia, i quali possono presentarsi in comorbidità con il disturbo depressivo maggiore (Diamond and Fisher, 2017; Friedman, 2007; Rottenberg, 2007).

Lo studio recentissimo di Diamond e Fisher (2017) mira a dimostrare che la disregolazione autonomica non è causata da un disturbo particolare, o da eventuali comorbidità, ma da alcune strategie di regolazione delle emozioni, che ansia e depressione condividono: la preoccupazione e la soppressione emotiva.

In tale studio sono stati valutati, in condizione di riposo, tre indici fisiologici: la frequenza cardiaca, l'RSA ed il periodo pre-gittata (PEP-pre-ejection period), ovvero quel lasso di tempo che intercorre tra l'attivazione elettrica del ventricolo sinistro e l'apertura dell'aorta, quindi la gittata cardiaca (vedi fig. 2.5.1), che viene calcolato a partire dalla curva Q dell'ECG (vedi fig. 2.5.2 e 2.5.3).

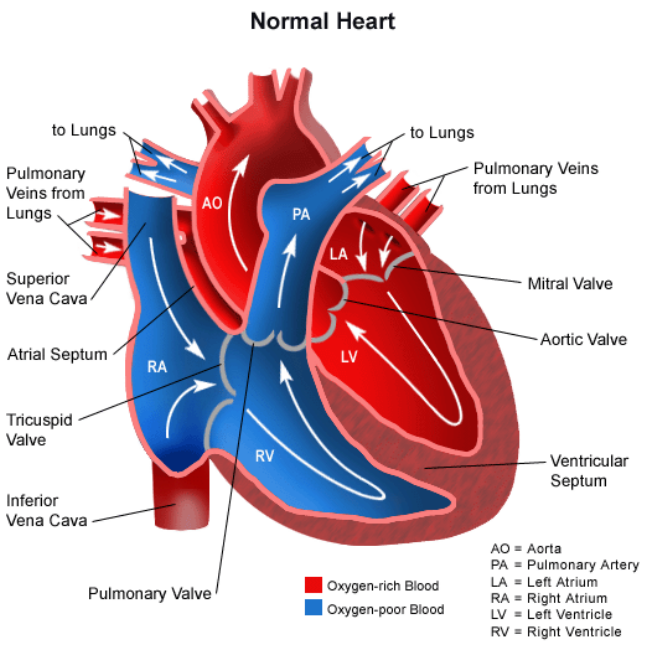

Figura 2.5.1 Piccola e grande circolazione; il ventricolo e l'atrio sinistri (rosso) si occupano della grande circolazione, ovvero di accogliere il sangue ossigenato proveniente dai polmoni (atrio sinistro) e pomparlo in alto (ventricolo sinistro) verso l'arteria principale aorta, che si occuperà di distribuirlo in tutto il corpo. Fonte:http://www.stanfordchildrens.org/en/topic/default?id=patent-ductus-arteriosus-pda-90-P01811

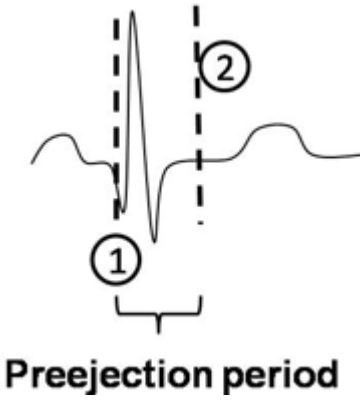

Figura 2.5.2-curva Q dell'ECG (1), che indica dove inizia il periodo pre-gittata, periodo nel quale il cuore si prepara a mandare in circolo il sangue in tutto il corpo (grande circolazione). Tale periodo finisce nel punto 2, tra l'onda S (fine contrazione dei ventricoli), picco in basso dopo quello in alto (onda R, importante per la frequenza) e l'onda T (ripolarizzazione e ritorno a riposo dei ventricoli), che si osserva poco dopo la fine del periodo pre-gittata (2). Fonte: http://criticalcaregenevaeducation.com/critical-care-geneva-education/how-to-explain-simply/how-to-explain-simply-the-preejection-period/

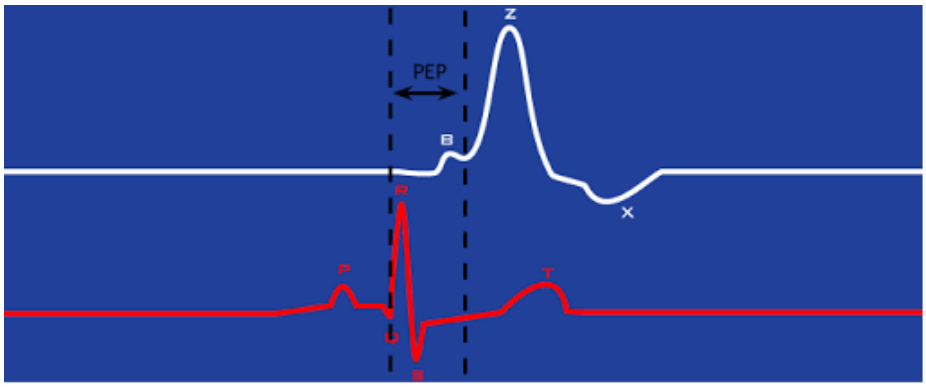

Figura 2.5.3-Pre-Ejection Period (PEP) - il PEP è l'intervallo di tempo che va dalla curva Q dell'ECG alla curva B del dZ/dt. In altre parole, è l'intervallo che intercorre tra la stimolazione elettrica del cuore e l'apertura meccanica della valvola aorta. Fonte: https://support.mindwaretech.com/2017/05/all-about-cardiac-impedance-part-4-systolic-time-intervals-more/

I soggetti del campione sperimentale soffrivano di disturbo depressivo maggiore (MDD), disturbo d'ansia generalizzata (GAD), disturbo di ansia sociale (SAD) e venivano valutati i tre parametri fisiologici, durante la somministrazione dell'ADIS-IV (Anxiety Disorders Interview Schedule, Brown et al., 1994), riconosciuta come situazione di stress per i soggetti, sia normotipici che non (Diamond and Fisher, 2017; Lichstein, 1990).

I principali risultati, che emergono dallo studio, sono i seguenti:

- Il PEP aumenta nel campione di controllo e decresce in chi soffre d'ansia (GAD, SAD): ciò indicherebbe un minor arousal simpato-autonomico nei controlli ed un aumento dello stesso nei pazienti ansiosi.
- La soppressione emotiva è un predittore dell'RSA, infatti una maggiore soppressione predice una riduzione dell'RSA in tutti i soggetti. Tuttavia la riduzione dell RSA è forte nei controlli, ma questo effetto è mitigato negli individui che soffrono di ansia generalizzata.
- Lo stesso accade con la frequenza cardiaca: la soppressione emotiva, infatti, predice un incremento della frequenza cardiaca per i controlli, mentre questo effetto è mitigato in chi soffre di ansia generalizzata.

Questi dati evidenziano, dunque, la presenza di una rigidità a livello fisiologico in chi soffre di ansia generalizzata, cosa verificata anche quando particolari diagnosi interagiscono con le due variabili transdiagnostiche (preoccupazione e soppressione emotiva).

Nei soggetti con un basso livello di preoccupazione HR e RSA riflettono un incremento della risposta allo stress, quando la soppressione emotiva è alta, ed un decremento in assenza di

soppressione. I soggetti con un alto tasso di preoccupazione, invece, esibiscono un andamento piatto dell'HR e dell'RSA, a prescindere dalla soppressione emotiva.

La preoccupazione è anche un significativo predittore del PEP: tanto più alta questa, maggiore è l'incremento dell'arousal simpaticomimetico, con una diminuzione quindi di PEP. Tale variabile transdiagnostica è quindi predittiva di una rigidità a livello autonomico, più delle diagnosi stesse.
Questi risultati suggeriscono che ci possono essere delle caratteristiche proprie dei disordini di umore e d'ansia, che guidano ed influenzano la risposta fisiologica a situazioni stressogene.
In particolare, i soggetti che soffrono di ansia generalizzata e quelli con un alto livello di pensieri angosciosi di preoccupazione, mostrano una decrescita del PEP, che rileva un'attivazione del simpatico; ma contemporaneamente, tutti quelli che hanno un alto livello di preoccupazione e quelli che soffrono di GAD con un basso tasso di soppressione emotiva, mostrano un incremento dell'RSA.
Tale profilo ci dice che vi è un'attivazione, in tali soggetti, sia del simpatico, che del parasimpatico.
Nei soggetti, invece, che hanno un basso livello di preoccupazione ed in generale nel campione di controllo, si vede un effetto di smorzamento dell'HR e dell'RSA, cosa che non si osserva in chi soffre di GAD o in chi ha un alto tasso di pensieri angoscianti, rivelando ancora una volta una rigidità neurofisiologica del sistema autonomico di questi individui.

3.RSA, REGOLAZIONE EMOTIVA E DEPRESSIONE

L'ultimo studio, analizzato nel precedente capitolo, ha sollevato un interessante punto di vista circa il rapporto tra RSA ed alcuni disturbi psichici, come per esempio la depressione e varie forme d'ansia. Secondo tale studio, la discordanza esistente in letteratura sarebbe da attribuire al fatto che, non sono tanto tali patologie ad essere legate ad un determinato pattern di risposta autonomica, quanto alcune caratteristiche trasversali, che riguardano le modalità di regolazione emotiva, in base ad alcuni stili cognitivi e a determinati tipi di attivazione neurofisiologica (arousal). Un punto da cui partire, per poter capire meglio come avviene la regolazione emotiva e fisiologica nei pazienti ansiosi o depressi, è sicuramente quello di considerare anche il temperamento e l'arousal, oltre che gli aspetti cognitivi implicati.

3.1 TEMPERAMENTO, AROUSAL E SNA (Sistema Nervoso Autonomo)

La teoria motivazionale di Gray e McNaughton (2000) concettualizza il temperamento in base a determinati profili di reazione generali. Questi particolari profili portano ad adottare due tipi di risposta e, come vedremo, hanno alla base due tipi di attivazione fisiologica (arousal):

- Il profilo di inibizione comportamentale (Behavioral Inhibition, BI) è associato all'allerta per possibili pericoli imminenti, quindi porta ad avere comportamenti di difesa, inibizione ed evitamento; - il profilo dell'approccio comportamentale (Behavioral Approach, BA) porta invece ad avere dei comportamenti orientati allo scopo (goal-oriented).

Questi due profili si accompagnano, se letti insieme e non separatamente, a diversi disturbi psicopatologici, tra cui vi sono quelli di nostro interesse: ansia e depressione.

Un'alta BI, infatti, essendo associata ad un più alto tasso di reazioni emozionali avverse (preoccupazione, nervosismo, paura) in anticipazione a possibili minacce o in risposta a fallimenti, incrementa la vulnerabilità ai sintomi dell'ansia (Gray and McNaughton 2000; Muris et al. 2005; Sportel et al. 2011), ma allo stesso tempo correla positivamente anche con la sintomatologia depressiva (Hundt et al. 2007; Johnson et al. 2003). Questo perché una BI alta predispone l'individuo ad un comportamento evitante di fronte allo stress o di fronte alle difficoltà, un tipico pattern di risposta proprio sia dell'ansia che della depressione (Dickson and MacLeod 2004). Vediamo, infatti, come il comportamento di ritiro ed isolamento sia particolarmente rilevante nell'anedonia, che implica mancanza di motivazione, letargia ed inattività (Clark and Watson 1991). La BI potrebbe dunque aiutare a comprendere meglio la sovrapposizione tra ansia e depressione.

Differentemente dalla BI, il BA potrebbe aiutarci nel differenziare tra individui a rischio di depressione ed individui a rischio di sviluppare ansia. BA è infatti associato a bassi livelli di sintomi depressivi (Depue et al. 1987) e ad alti livelli di arousal ansioso (Spielberg et al. 2011).

Alti livelli di BA comportano una motivazione goal oriented, che è opposta all'anedonia, ovvero a quella mancanza di motivazione e responsività alle ricompense, che di solito si presenta nel disturbo depressivo maggiore. A tal proposito, in letteratura si è visto che individui con un alto BA riportano livelli più alti di reazione alle attività piacevoli e bassi livelli di stato depressivo anedonico (Hundt et al. 2007; Spielberg et al. 2011), ma anche alti livelli di arousal, che potrebbero alzare il rischio di ansia (Beauchaine, 2001; Spielberg et al. 2011; Crocker et al. 2013).

È stato osservato, inoltre, che il BA è correlato con la manifestazione di comportamenti impulsivi. Ciò potrebbe spiegare perché persone con un alto BA presentino un rischio maggiore di sviluppare sintomi esternalizzati, come l'uso di sostanze (Johnson et al. 2003) o sintomi maniacali del disturbo bipolare (Fletcher et al. 2013; Johnson et al. 2012). Per quanto riguarda l'ansia, la mobilitazione di risorse per mettere in atto comportamenti impulsivi e ricercare ricompense rischia di tradursi in somatizzazioni, tipiche di tale disturbo (Sanders et al. 2015).

Uno studio di Sanders e colleghi (2015) propone l'utilità di espandere la ricerca sul rapporto tra questi due tipi di temperamento, e l'arousal con le sue componenti fisiologiche, poichè particolari profili (BI/BA) servirebbero a differenzare tra le varie forme di psicopatologia (Beauchaine 2001; Corr 2002). Secondo tale visione un alto BA predispone l'individuo allo sviluppo di una sintomatologia ansiosa, quando anche la BI è alta, mentre diviene un fattore protettivo, riducendo il rischio di sintomi anedonici, in presenza di un'alta BI in pazienti depressi (Sanders et al. 2015).

Per quanto riguarda le variabili fisiologiche, che mirano a vedere come il sistema nervoso autonomo si comporta, Sanders et al., (2015) prendono in considerazione l'RSA e la conduttanza cutanea.

I risultati più rilevanti si sono avuti per quello che riguarda la sintomatologia anedonica presente nel disturbo depressivo maggiore. Gli autori hanno, infatti, osservato come un'alta conduttanza cutanea predica l'instaurarsi di sintomi depressivi anedonici, ma solo quando vi è un profilo temperamentale caratterizzato da bassa BI/alto BA o alta BI/basso BA, confermando quindi un ruolo protettivo di BA verso lo sviluppo di sintomi anedonici, solo ed esclusivamente quando anche BI è alta ed abbiamo un quadro di depressione.

Infine, è stato rilevato che l'RSA correla negativamente solo con i sintomi anedonici e non con l'arousal ansioso. Questa evidenza è confermata da precedenti studi che hanno visto come individui con comorbidità di sintomi ansiosi e depressivi avevano un'RSA più bassa, rispetto a quelli che

presentavano solamente una sintomatologia ansiosa (Hofmann et al. 2010). Potremmo dunque dire che alterazioni dell'RSA disfunzionale siano più legate alla depressione, che all'ansia, risolvendo il problema di attribuzione dei risultati dell'RSA, dovuto alla comorbidità tra i due disturbi, già affrontato nel capitolo 2.5.

3.2 MOOD REPAIR, SAD FILMS E PIANTO

Per regolazione dell'umore si intende quell'insieme di processi cognitivi, comportamenti strumentali, ed interazioni interpersonali, che servono a ridurre la tristezza e la disforia (Parkinson & Totterdell, 1999). Strategie adattative includono la distrazione (Blagden & Craske, 1996; Joormann, Siemer, & Gotlib, 2007), il riesame cognitivo di una determinata situazione o stato d'animo (Gross, 2002) e la ricerca del supporto altrui (Marroquín, 2011). Al contrario, strategie maladattative sono: la soppressione delle emozioni negative (Ehring, Tuschen-Caffier, Schnüle, Fischer, & Gross, 2010), che ci ricorda lo studio analizzato alla fine dello scorso capitolo, e la ruminazione mentale (Blagden & Craske, 1996; Lyubomirsky, Caldwell, & Nolen-Hoeksema, 1998).

La tendenza ad usare frequentemente strategie maladattative è associata alla sintomatologia depressiva e predice sia l'insorgenza dei primi episodi depressivi, che la loro ricorrenza (Aldao, Nolen-Hoeksema, & Schweizer, 2010; Mueller, Lavori, Keller, & Swartz, 1994; Nolen-Hoeksema, Wisco, & Lyubomirsky, 2008; Schepis & McCabe, 2012; Spasojevic´ & Alloy, 2001).

I risultati di uno studio di Yaroslavsky e colleghi (2013) indicano che c'è un'associazione tra la regolazione maladattativa ed i patterns subottimali dell'RSA. L'aumento dell'RSA è una risposta atipica alla visione di un filmato triste (Kreibig, 2010), specie quando vi è già un'alta RSA a riposo, come lo è anche un ulteriore abbassamento dell'RSA, quando già si parte da un'RSA bassa a riposo (Beauchaine, Gatzke-Kopp, & Mead, 2007).

Siccome un'alta RSA a riposo è associata ad un arousal ridotto (Fabes & Eisenberg, 1997) e un aumento dell'azione del vago è associato all'uso di strategie evitanti maladattative (Verkuil, Brosschot, de Beurs, & Thayer, 2009), è plausibile che la combinazione delle due promuova una dissociazione o un evitamento verso gli stimoli emotivi rilevanti. D'altra parte, una bassa RSA a riposo è associata ad un incremento dell'arousal emozionale negativo (Fabes & Eisenberg, 1997) ed un ritiro eccessivo dell'RSA è legato al disturbo da panico (Yeragani et al., 1993), quindi una bassa RSA a riposo ed un ritiro dell'RSA possono portare ad una reazione esagerata a certi stimoli ambientali.

Lo studio condotto da Yaroslavsky e colleghi (2013), ha rilevato un effetto delle strategie regolatorie su RSA e sintomatologia ansioso-depressiva, ma non ha trovato un ruolo mediatore delle regolazioni adattative positive su RSA e sintomatologia ansioso-depressiva, cosa che avrebbe sostenuto l'importanza dell'acquisizione di tali strategie come fattore di cura e protezione. Tuttavia, dobbiamo aggiungere che mentre l'associazione tra strategie regolatorie maladattative è robusta, in quanto presente in varie situazioni, l'effetto funzionale delle risposte adattative, invece, varia proprio in funzione del contesto.

Per quanto riguarda la seconda ipotesi, ovvero quella di un possibile effetto di moderazione da parte dell'RSA su tali strategie negative e quindi anche sulla depressione, è stato riscontrato un esito positivo.

Altri lavori hanno riportato, infatti, che l'RSA a riposo media la relazione tra le aree corticali, responsabili dell'intensità dell'emozioni disforiche (Dywan et al., 2008; Thayer et al., 2012).

Gli individui con un'alta RSA a riposo possono, a differenza degli altri, sentirsi meno stressati dopo aver adottato strategie compensative maladattative, come la ruminazione mentale (Yaroslavsky et al.,2013).

Siccome poi l'RSA reactivity è un indicatore della risposta emozionale (Weinberg & Tronick, 1996), il ritiro dell'RSA può potenziare l'effetto dell'RSA a riposo nell'attenuare la disforia, generata da un frequente uso di strategie di regolazione emotiva maladattive.

Rottenberg e colleghi in uno studio del 2003 restringono ancora di più il campo d'indagine, studiando come l'RSA si comporti durante il pianto, sia in persone non depresse, che in persone depresse. Durante il pianto le fibre parasimpatiche del settimo nervo cranico provvedono a stimolare il riflesso di secrezione delle lacrime (Werb, 1983), inoltre il pianto promuove cambiamenti d'attivazione del sistema parasimpatico (Gross et al., 1994), ciò favorirebbe una riduzione, funzionale e benefica, della tensione (Efran & Spangler, 1979; Sadoff, 1966; Cornelius, 1997). Sebbene gli autori dello studio, pensassero che i soggetti non depressi avessero un incremento dell'RSA già quando iniziavano a piangere, i risultati mostrarono che l'incremento vi era solo dopo (vedi fig.3.2.1). È stato rilevato però un incremento della frequenza cardiaca, quando i soggetti iniziavano a piangere.

Interessante, a questo proposito, è il fatto che chi ha pianto non ha continuato ad esibire questa accelerazione cardiaca dopo la visione del film, al contrario di chi non ha pianto. Questo suggerisce che il pianto fa parte di un meccanismo omeostatico, che innesca una serie di cambiamenti fisiologici.

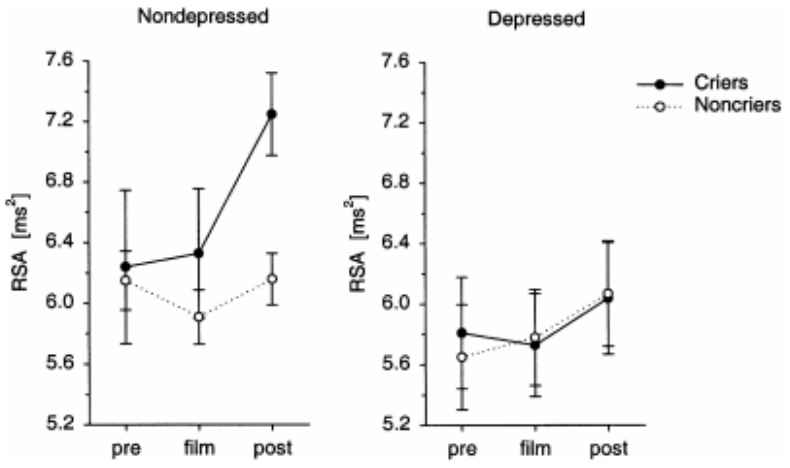

Figura 3.2.1 Medie dell'RSA ed errori standard per ogni fase dell'esperimento tra il gruppo di depressi e non depressi, ripartiti a loro volta in soggetti che hanno pianto e soggetti che non hanno mostrato il pianto.

Questo innalzamento dell'output vagale neutralizzerebbe in parte l'effetto di accelerazione, che il simpatico ha sul cuore (Berntson et al., 1997).

Tale osservazione è particolarmente importante, visto che i soggetti depressi non hanno un incremento significativo durante la risoluzione del pianto (vedi fig. 3.2.1). Questo dato non ha implicazioni solo per quello che riguarda la salute fisica, in particolare quella del cuore, ma anche per la salute psicologica.

Dopo il film, infatti, nei non depressi non si verificava solo un aumento dell'azione del vago sul cuore, con relativo abbassamento della frequenza cardiaca, ma anche una neutralizzazione parziale dell'arousal legato al pianto. Dunque il pattern osservato nei depressi potrebbe riflettere una compromissione del sistema di regolazione emotiva, che di solito facilita una ripresa dalle emozioni negative nella depressione.

Come già precedentemente dimostrato nello studio analizzato nel precedente capitolo, così come da altri studi (Pennebaker, Barger, & Tiebout, 1989), l'espressione verbale o non verbale delle proprie emozioni, anziché la soppressione di quest'ultime, è associata a buoni outcomes per quanto riguarda la salute.

Infine, un altro studio recentissimo (Stange et al. 2017) ha preso in analisi, quanto e come, la flessibilità del parasimpatico nel regolare le emozioni influisca sul tipo di strategia cognitiva utilizzata. Si è infatti visto che l'uso della distrazione (di cui parleremo nel prossimo sottocapitolo) è associato ad un miglioramento dell'emozione negativa, ma solo negli individui che mostravano una maggior riduzione dell'RSA in risposta al filmato triste, o un incremento nella variabilità della

frequenza cardiaca (heart rate variability) in fase di recovery. Similmente, l'uso della ristrutturazione o rivalutazione è associato ad un miglioramento dell'emozione negativa, ma solo in chi dimostra di avere un maggior incremento dell'RSA o dell'heart rate variability durante la recovery.

Un dato curioso è però stato trovato per quanto riguarda la soppressione. La soppressione l'abbiamo precedentemente vista come una strategia maladattativa, ma i dati di questa ricerca rivelano che lo è solo negli individui che presentano una minore variabilità della frequenza cardiaca. Vediamo, infatti, come in questi individui l'emozione negativa si acuisca, anziché diminuire. Fatto curioso è che, al contrario, negli individui con un'alta heart rate variability nella fase di recovery, usando la soppressione, vi sia un miglioramento dell'emozioni positive!

La mancanza di un appropriato ritiro vagale, in risposta alle richieste ambientali, o di un'appropriata attività vagale nella fase di recovery si traducono in una difficoltà nel poter mobilitare le risorse fisiologiche per rispondere adeguatamente a queste richieste, anche quando si usano a livello cognitivo delle strategie adattative come la ristrutturazione o la distrazione.

La fluttuazione atipica dell'RSA è indice dell'esistenza di un possibile endofenotipo della depressione, il quale rende difficile beneficiare dell'uso delle strategie regolatorie adattative, non compensa l'uso di quelle maladattative e rende non funzionali altre strategie, come la soppressione. Questo perché un rapido ritiro del freno vagale consente agli individui di andare incontro alle domande mutevoli dell'ambiente, consentendo un incremento dell'attenzione e del processamento delle informazioni (Suess, Porges, & Plude, 1994), nonché migliori capacità di coping (Beauchaine, 2001) ed una facilitazione del comportamento goal-oriented (vedi temperamento BA, capitolo 3.1).

3.3 RUMINAZIONE e DISTRAZIONE MENTALE

La distrazione mentale è una strategia per distogliere la propria attenzione dalle emozioni negative, all'opposto abbiamo la ruminazione mentale, la quale, a differenza della distrazione, risulta essere maladattativa. La distrazione è considerata tipicamente una strategia adattativa nel breve termine, in quanto diminuisce la tristezza e facilita la messa in atto di comportamenti che migliorano lo stato umorale (Donaldson and Lam 2004; Watkins et al. 2000).

Mentre la distrazione è associata ad un'attivazione del parasimpatico (Gerin et al. 2006; Ottaviani et al. 2009; Ottaviani and Shapiro 2011), quindi ad un innalzamento dell'RSA, sia la ruminazione depressiva, che quella rabbiosa, sono associate ad un ritiro vagale (Key et al. 2008; Ottaviani et al. 2009).

Uno studio recente di LeMoult e colleghi (2016) ha sottoposto i partecipanti a tre compiti stressanti, della quale performance veniva dato loro esito negativo:

-un compito di riconoscimento dell'espressione emotiva facciale ("felice", "triste" o "arrabbiata"), nel quale veniva riferito ai partecipanti che la loro performance era peggiore di quella di altri

-un compito in cui veniva richiesto loro di risolvere anagrammi, il 30% dei quali era insolvibile

-un compito in cui i partecipanti dovevano contare all'indietro, sottraendo ripetutamente 13 a partire da 2083.

In seguito, i soggetti venivano assegnati casualmente a due diverse condizioni, in cui si induceva l'utilizzo o della ruminazione o della distrazione cognitiva.

In tali condizioni su uno schermo apparivano sette domande, quelle che inducevano la ruminazione focalizzavano l'attenzione dei partecipanti su pensieri riguardanti se stessi e quello che sentivano in seguito alla prestazione (per es. "perché la performance ai test ti fa sentire in questo modo?" "Cosa avrebbero pensato le persone di te, se ti avessero visto completare quei test?"); le domande che inducevano la distrazione cognitiva non focalizzavano l'attenzione sul sé o sulle emozioni in seguito al fallimento delle performances, ma su altro (per es. "come si prepara un sandwich con burro d'arachidi e marmellata? Descrivi tutti i passaggi" "Come sarebbe un tuo negozio? Descrivi le merci, il tipo di clientela ecc…").

Ci si aspettava che la ruminazione fosse associata ad un ritiro dell'RSA sia nella depressione che nel gruppo di controllo, e che la distrazione fosse associata ad un'attivazione dell'RSA in entrambi i gruppi. E' stato invece osservato che sia nella ruminazione, che nella distrazione, vi era un ritiro dell'RSA; questo ritiro non era significativamente diverso tra depressi e controlli per nessuna delle due strategie, ma per quanto riguarda i primi, il ritiro dell'RSA era maggiore nella condizione di distrazione che in quella di ruminazione.

Quest'ultimo risultato porta alla luce una mancata coerenza con i dati precedenti. Ciò potrebbe essere dovuto ad una fondamentale differenza tra i due tipi di distrazione, quella mentale richiede di impegnarsi attivamente nel controllo dei propri pensieri, richiede quindi un maggiore sforzo cognitivo, mentre quella passiva, in cui il soggetto viene distratto con un'altra attività (per es. guardare diverse immagini neutre, Gerin et al. 2006) non richiede un controllo attivo da parte del partecipante, oltre ad essere una condizione meno controllata sperimentalmente. Lo sforzo, che si osserva nella distrazione cognitiva, è associato ad un ritiro vagale (Lundberg and Frankenhaeuser, 1980), avendo a che fare con la focalizzazione attiva dell'attenzione.

La bassa RSA osservata nei depressi durante la condizione di distrazione cognitiva, potrebbe, quindi, riflettere un maggior sforzo nel distrarsi dal pensiero negativo, in questo caso quello del fallimento della performance (LeMoult et al., 2016).

Infine, anche se non è stata riscontrata alcuna differenza rispetto ai livelli di RSA durante la ruminazione, possiamo affermare che tale strategia è usata con più frequenza dai depressi, rispetto a quanto avvenga nella popolazione normotipica (LeMoult et al., 2016; Brosschot et al. 2006; Rozanski et al. 1999; Rugulies 2002).

3.4 AGGRESSIVITÀ

La persistenza di un umore negativo, particolarmente tendente alla tristezza, è spesso definita come una caratteristica centrale del disturbo depressivo maggiore, allo stesso modo la presenza di un'irritabilità e di una reattività rabbiosa o aggressiva sono state riscontrate come caratteristiche persistenti e prominenti di questa patologia (Benazzi & Akiskal, 2005; Judd, Schettler, Coryell, Akiskal, & Fiedorowicz, 2013; Perlis et al., 2009).

Rabbia persistente e frequenti scoppi di rabbia, sentirsi facilmente annoiati, perdere la pazienza ed avere un senso di frustrazione spropositato rispetto all'evento scatenante, sono alcuni dei sintomi, che possiamo trovare in chi soffre di tale disturbo (Benazzi & Akiskal, 2005; Judd et al., 2013). Ciò mette in risalto come la rabbia non sia la caratterizzazione di uno stato emotivo, derivante da un certo tipo di risposta emozionale, ma una caratteristica stabile del disturbo depressivo maggiore.

La presenza costante di questo sentimento è predittiva anche del corso della malattia: soggetti con alti livelli di rabbia ed irritabilità mostrano una maggiore gravità dei sintomi, alti livelli di ansia, maggiori probabilità di suicidio e di solito un'insorgenza del primo episodio depressivo in più giovane età (Benazzi & Akiskal, 2005; Perlis et al., 2009). Sul lungo tempo la severità della loro depressione tende ad aumentare, con una durata più lunga degli episodi ed un incremento del rischio di sviluppare comorbidità con i disturbi d'ansia e con quelli di dipendenza da sostanze, tutti aggravamenti che riducono grandemente la qualità di vita del paziente (Judd et al., 2013).

I processi autonomici coinvolti nella regolazione emotiva, come l'RSA, potrebbero giocare un ruolo nella regolazione della rabbia e dell'aggressività nel disturbo depressivo maggiore (A.J. Ellis, J. Shumake, and C.G. Beevers, 2016). A.J. Ellis e colleghi (2016) hanno condotto uno studio iptizzando che: 1) l'RSA correli negativamente con la rabbia riportata dall'individuo alla fine delle varie fasi sperimentali, che vedremo; 2) anche la direzione del cambiamento dell'RSA rappresenti un correlato fisiologico della rabbia riportata. Il ritiro dell'azione parasimpato-vagale sul cuore dovrebbe predire un aumento della rabbia, mentre un innalzamento il suo contrario, ovvero un

abbassamento della rabbia provata; 3) l' RSA predica non solo le reazioni emotive alla situazione stressante, ma anche la ripresa dallo stress dell'emozione negativa suscitata dal compito.

Per verificare queste ipotesi, gli autori hanno somministrato a dei pazienti, prima di ogni fase dell'esperimento, la Profile Mood States Short Form (POMS-SF; Curran, Andrykowski, & Studts, 1995) per calcolare il livello di rabbia ed hanno sottoposto i soggetti ad un compito stressogeno, elicitante frustrazione. I partecipanti dovevano muovere un pallino rosso sullo schermo di un pc, seguendo i contorni di una figura, il puntatore però era programmato per muoversi nella direzione opposta a quella comandata dai soggetti. Nella POMS-SF si è presa in considerazione solo la scala per la rabbia. I partecipanti dovevano indicare su una scala Likert a 5 punti l'intensità con la quale sentivano i 12 stati d'animo proposti dal questionario tra i quali vi erano: "arrabbiato", "annoiato", "furioso", "risentito", ecc. La POMS-SF è stata somministrata prima della baseline (resting RSA), e dopo ogni fase dell'esperimento

Dai risultati è emerso che era otto volte più probabile che i pazienti riportassero un punteggio della rabbia non uguale a 0, rispetto ai soggetti di controllo, sia nella fase di baseline che in quella di recovery (resting RSA registrata dopo il compito stressante) e dieci volte più probabile durante il compito stressante.

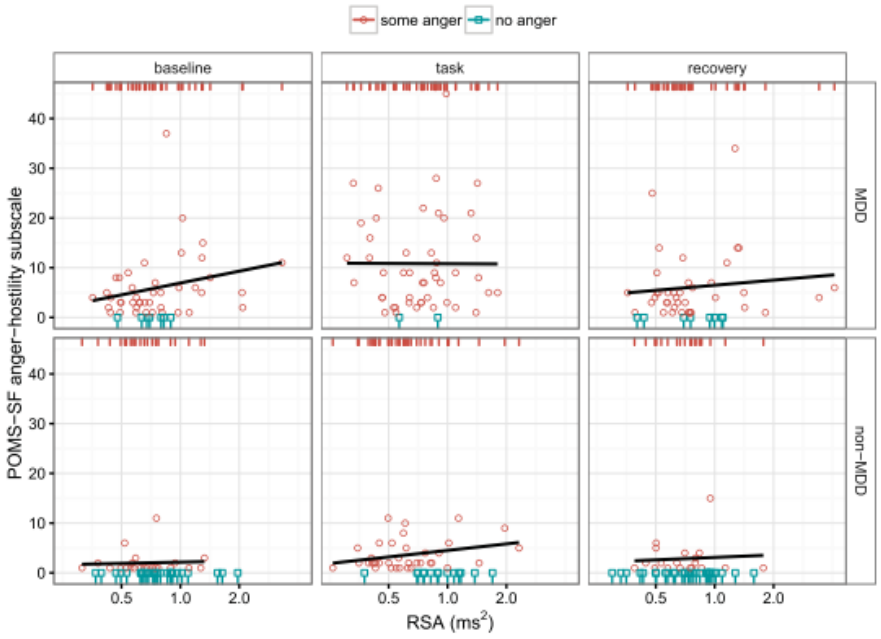

Figura 3.4.1 Scatter plots dei punteggi della POMS (asse y) in funzione dell'RSA (asse x in scala logaritmica) tra i gruppi (righe) e le condizioni sperimentali (colonne).

Per quanto riguarda la presenza di una relazione tra RSA e rabbia, è stato visto che, sebbene l'RSA non fosse predittiva della rabbia provata alla fine della fase di baseline e di recovery, lo era per

quella provata alla fine del compito. Si può infatti osservare nei diagrammi di dispersione (fig. 3.4.1) come un'alta RSA tenda di più ad associarsi con la completa assenza di rabbia durante il compito frustrante, specie per quanto riguarda i controlli.

La seconda ipotesi non è stata confermata, infatti, come dimostrato dai risultati, non si può dire che RSA e rabbia cambino insieme, come predetto dall'ipotesi iniziale.

Per quanto riguarda la terza ipotesi, si è visto che i soggetti depressi mostravano, con più probabilità rispetto ai controlli, una reazione di rabbia al compito e che avere una bassa RSA durante la baseline incrementava la possibilità di avere una reazione rabbiosa al compito, anche se la depressione non ha avuto incidenza su questo, in quanto in entrambi i gruppi una bassa RSA a riposo era associata ad un report di rabbia più elevato durante il compito.

Infine, si è osservato un effetto tra RSA, depressione e reattività vagale. Avere un'alta RSA durante il compito aumenta, infatti, la possibilità di ritornare allo stato di partenza (Baseline) rapidamente in fase di recovery; ciò è stato osservato nei controlli, ma non nei depressi, che presentando un'RSA più bassa durante il compito, nella fase di recovery avevano bisogno di maggior tempo per far tornare l'RSA ai livelli di baseline.

Siamo quindi di fronte ad un'ulteriore evidenza circa la disregolazione dei meccanismi biologici che normalmente facilitano il soggetto a riprendersi dall'emozioni negative, per tornare ad uno stato di equilibrio, potremmo dire omeostatico. Questa attenuazione dei meccanismi inibitori necessari per un'appropriata regolazione emotiva (Thayer & Lane, 2009), oltre che fisiologica, l'avevamo osservata già per il pianto. Non dobbiamo però dimenticare che mentre il pianto è un comportamento oggettivo, espressione concreta di un'emozione, non lo è per ovvie ragioni un self-report sull'emozione provata. Questo rimane un limite difficilmente ovviabile in questo tipo di studi.

Si può quindi concludere che RSA e depressione hanno due effetti tra loro indipendenti nella regolazione della rabbia, ma che tali effetti si sommano. Infatti, questo studio dimostra che la depressione da sola non incide sulla regolazione della rabbia, cosa che invece fa maggiormente l'RSA. Specificatamente, una bassa RSA ha predetto, in entrambi i gruppi, una seguente reazione di rabbia al compito e, tra i depressi, una bassa RSA ha predetto una persistenza della rabbia anche nella fase di recovery. Questo potrebbe essere indicativo di un'azione causale dell'una, l'RSA, verso la regolazione dell'altra, la rabbia.

La rabbia non è sempre negativa, ma può essere anche funzionale. A tal proposito uno studio di Zhang e Gao (2015) analizza il diverso substrato neurofisiologico legato a due tipi di aggressività:

una reattiva ed una proattiva. L'aggressività reattiva è caratterizzata da irritabilità, risposte ostili alle provocazioni o alle frustrazioni ed è di solito legata all'ansia, all'impulsività, ad anomalie nel processamento delle informazioni e ad una disregolazione delle emozioni (Dodge, 1991; Raine et al., 2006; Shields & Cicchetti, 2001). L'aggressività proattiva è invece strumentale, predatoria ed orientata ad un obiettivo da raggiungere, è di solito caratterizzata da un basso arousal ed è legata alla personalità psicopatica e ad atti di seria violenza (Dodge, 1991; Raine et al., 2006). Mentre l'aggressività reattiva correla negativamente con il tono vagale (Scarpa, Haden, & Tanaka, 2010; Xu, Raine, Yu, & Krieg, 2014), quella proattiva correla positivamente con il tono vagale (Scarpa et al., 2010; van Voorhees & Scarpa, 2002).

Il basso tono vagale negli individui che presentano un'aggressività reattiva indica una disregolazione emotiva associata con l'ostilità e tratti d'ansia (Beauchaine et al., 2007). L'alto tono vagale osservato nei soggetti con un'alta aggressività proattiva può riflettere, invece, un alto grado nella regolazione di sé ed un'insensibilità alle emozioni negative (Fabes & Eisenberg, 1997; Scarpa & Raine, 1997).

L'aggressività proattiva è infatti associata ad una ridotta conduttanza cutanea in risposta a punizioni condizionate (Bobadilla,Wampler, & Taylor, 2012; Gao, Tuvblad, Schell, Baker, & Raine, 2015).

L'aggressività reattiva è legata invece ad un incremento della frequenza cardiaca durante una provocazione (Pitts, 1997) e ad un'alta conduttanza in risposta alla frustrazione (Hubbard et al., 2002).

Per quanto riguarda invece la reattività del tono vagale, ovvero il cambiamento dell'RSA in risposta al cambiamento delle richieste ambientali, questa è più alta (maggior rapido cambiamento dell'RSA) nell'aggressività reattiva, rispetto a quella proattiva (Gill & Calkins, 2003; Liew et al., 2011), non a caso quest'ultima è associata ai tratti psicotici (Cima & Raine, 2009; Frick, Cornell, Barry, Bodin, & Dane, 2003; Raine et al., 2006), dove vi è anche un appiattimento emotivo.

Tra l'RSA e la risposta aggressiva vi è però l'effetto di un' altra variabile, che lo studio in questione prende in considerazione (Zhang e Gao,2015): l'avversità del contesto sociale.

In un gruppo di bambini e preadolescenti, tra i 7 ed i 13 anni d'età, è stato trovato che l'esposizione alla violenza era legata ad un alto livello di aggressività reattiva (Scarpa, Tanaka & Haden, 2008). Mentre per quanto riguarda l'aggressività proattiva si è visto che è negativamente associata alla reattività vagale durante un'intervista stressante nelle donne con una storia di abuso sessuale (Murray-Close & Rellini 2012).

I risultati di questo lavoro sono coerenti con l'ipotesi circa la correlazione positiva e negativa del tono vagale rispettivamente con l'aggressività proattiva e quella reattiva, con l'unica eccezione che queste associazioni sono state trovate significative solo nei contesti caratterizzati da bassi livelli di avversità sociale (minori situazioni di violenza e prevaricazione).

Nei soggetti che vivevano in contesti di alta avversità sociale si è notato invece che l'RSA a riposo era positivamente correlata con l'aggressività reattiva; questo è in linea con una parte consistente dei primi studi sul tema, che suggeriscono che l'attività del sistema nervoso parasimpatico possa essere associata positivamente con un temperamento disinibito (Kagan, 1989; Scarpa et al., 2008).

Altri studi sono giunti a conclusioni, che potrebbero giustificare il dato trovato, per esempio nel lavoro di Scala e colleghi (2008) si è riscontrato che nei bambini l'avere un alto tono vagale e l'essere testimone di violenza (violenza passiva) sono associati ad un'alta aggressività reattiva, ma non proattiva. Una ricerca più recente ha trovato che una bassa frequenza cardiaca (solitamente associata ad un'alta RSA) insieme ad un'alta avversità nel contesto sociale prediceva un'alta aggressività reattiva, ma non proattiva (Raine, Fung, Portnoy, Choy, & Spring, 2014). Similarmente Zhang e Gao (2015) hanno trovato che un alto tono vagale è associato sia ad una bassa frequenza cardiaca, sia ad un'alta aggressività reattiva. Anche tale studio (Zhang e Gao, 2015) dimostra, dunque, che i due tipi di aggressività sono diversamente associati con l'RSA a riposo e l'RSA reactivity, mostrando anche, però, in linea con gli studi che abbiamo sopra menzionato, che tali associazioni sono moderate dall'avversità del contesto sociale.

Si è infine visto in letteratura che anche il tipo di compito può moderare la relazione tra reattività vagale ed outcome comportamentale. I bambini, con famiglie ad alta conflittualità coniugale, presentano più comportamenti esternalizzati problematici associati ad un'eccessiva reattività vagale nei compiti cognitivi e ad una ridotta reattività vagale in quelli interpersonali (Obradovic´, Bush, & Boyce, 2011). Per questo, nello studio (Zhang e Gao, 2015) ai soggetti è stato chiesto di rispondere a delle domande relative ad ipotetici dilemmi morali, che attivano sia i processi cognitivi, che quelli emozionali. L'RSA reactivity in risposta a questi dilemmi morali può catturare le differenze individuali nella capacità di regolare i propri affetti alla situazione, al fine di facilitare un giudizio utile e funzionale (Haidt, 2001).

Nel prossimo capitolo vedremo come L'RSA sia modulata dalla regolazione emotiva e dagli scambi sociali.

4.RSA, INTERAZIONI SOCIALI E DEPRESSIONE

Nello scorso capitolo abbiamo visto come RSA e strategie di regolazione emotiva si influenzino a vicenda, ma non si è dato importanza alle sue implicazioni nel contesto sociale. La teoria polivagale di Porges va oltre quella sopra mezionata del modello di integrazione neuroviscerale di Thayer (Thayer et al., 2009). Infatti, se la prima si focalizza solo sulle influenze che le connessioni autonomiche hanno su visceri e comportamento funzionale orientato ad uno scopo, quella polivagale considera anche la relazione che c'è tra il sistema nervoso autonomo e la sua autoregolazione in funzione dell'ambiente e durante le interazioni sociali.

Secondo la teoria polivagale (Porges 2001, 2007; Porges and Furman, 2011) si sarebbe sviluppata una ottimizzazione delle vie vagali per garantire un maggior adattamento del proprio comportamento in contesti sociali sempre più complessi, propri dei primati e dell'uomo.

Il sistema vagale per l'ingaggio sociale (social engagement system, Porges 2007) è costituito dall'insieme di connessioni tra la regolazione autonomica, il cuore ed i muscoli striati del viso, della testa e del collo. Tali connessioni promuovono l'instaurazione di legami sociali in contesti avvertiti, come sicuri.

Nel prossimo capitolo analizzeremo, quindi, come l'RSA, la regolazione emotiva, le strategie di coping e il contesto sociale si influenzino tra loro, dando vita ad un pattern comportamentale sociale più o meno funzionale ed adattativo.

4.1 RSA, REGOLAZIONE EMOTIVA, COPING E SOCIAL ENGAGEMENT

Partendo dunque dall'assunto della teoria polivagale, vediamo come in letteratura siano state trovate diverse evidenze sulla relazione tra tono vagale cardiaco e socialità.

Il tono vagale cardiaco (Cardiac – Vagal - Tone CVT) correla negativamente con l'aggressività nei bambini (Beauchaine et al., 2007), con l'ostilità (Sloan et al., 2001), con un attaccamento ansioso, con una minor sicurezza nelle relazioni instaurate nella prima fase adulta (Diamond & Hicks, 2005). Coerentemente, esso è stato mostrato essere positivamente associato alla percezione di essere socialmente supportati (Schwerdtfeger & Schlagert, 2011), ad un coping migliore davanti agli stimoli stressogeni (Fabes & Eisenberg, 1997), all'uso abituale di strategie di regolazione emotiva esecutive (non ritraenti, come lo sono per es. l'evitamento o il ritiro sociale, Geisler et al., 2010) e l'impiego della ristrutturazione cognitiva dell'evento al fine di regolare emozioni forti di rabbia (Vögele et al., 2010).

Geisler e colleghi (2013) hanno condotto due studi per indagare l'associazione tra CVT e social engagement, proposta dalla teoria polivagale (Porges,2001, 2007). Mentre il primo si è concentrato sulla relazione tra il tono vagale, le strategie di engagement coping (tutte quelle strategie che comportano un'azione diretta sugli stimoli stressanti e sulla situazione, come per esempio la ricerca di supporto sociale) ed il benessere sociale (ovvero una buona idea dell'altro associata ad un piacere nello stare con l'altro), il secondo studio ha riguardato la relazione tra il tono vagale e le strategie di regolazione emotiva socialmente adattative.

Sebbene coping e strategie di regolazione emotiva siano concetti apparentemente sovrapponibili, non è così, in quanto presentano delle sottili differenze (Gross, 1998). La regolazione emotiva è più specifica del coping, visto che il coping include le azioni emozionali, non emozionali e gli obiettivi che una persona si propone di raggiungere. Inoltre, il coping si riferisce a processi e strategie di risposta che perdurano nel tempo, rispetto alla regolazione emotiva, che è contestuale (Gross and Thompson, 2007).

Nel primo esperimento il CVT è stato misurato a riposo. Come indice del CVT è stata utilizzata l'RSA a riposo, mentre il coping ed il benessere sociale sono stati valutati tramite test autosomministrati.

In questo primo studio, i risultati hanno mostrato una correlazione positiva tra RSA e utilizzo di engagement coping, ovvero l'uso di strategie che mirano a ridurre lo stress e facilitano il contatto sociale, come per l'appunto la capacità di calmarsi, di cambiare attivamente gli stimoli ambientali stressogeni (riducendo lo stimolo, agendo sulla situazione, per esempio in un diverbio, attenuare i toni quando si sta per arrivare ad un conflitto vero e proprio), l'autocontrollo, l'automotivarsi positivamente, l'abilità di giudicarsi realisticamente, e non in ultimo, la ricerca del supporto altrui (vedi fig. 4.1.1).

	M (*SD*)	RSA
Coping		
Engagenment (ENG)	15.60 (3.06)	.33**
Social-support seeking (SSS)	15.25 (5.01)	.23*
Disengagement (DIS)	11.41 (4.52)	−.05
Social well-being		
Social integration (SI)	14.89 (3.51)	.29**
Social contribution (SCO)	13.33 (3.74)	.05
Social actualization (SAC)	9.33 (3.51)	−.05
Social acceptance (SA)	13.20 (3.27)	.25**

Note. Scale reliabilities are depicted in the diagonal in bold.
* $p < .05$.
** $p < .01$.

Figura 4.1.1 Correlazione RSA e coping (test autosomministrati) ed RSA e Social well-being (The social well-being scale, SWBS; Keyes, 1998). Fonte:Geisler et al.2013.

I risultati hanno inoltre mostrato una correlazione positiva tra RSA e benessere sociale (vedi fig.4.1.1) che Keyes (2006) ha concettualizzato in tre componenti: 1) la percezione individuale della qualità delle proprie relazioni interpersonali; 2) la valutazione positiva delle altre persone; 3) la valutazione positiva della società in generale. Tutto appare logico, visto che la ricerca del supporto sociale parte proprio da una sorta di fiducia interna che l'altro è disposto ad aiutarci, quindi da una visione positiva dell'altro (Haber et al., 2007).

Degno di interesse, infatti, è che l'RSA correli negativamente con il coping disengagement (strategie che portano all'evitamento degli stimoli stressogeni, es. isolamento sociale) e che la correlazione tra RSA e benessere sociale sia stata trovata con le dimensioni puramente emotive (vedi in seguito) della scala di Keyes, (The social well-being scale, SWBS; Keyes, 1998), e non con quelle più cognitive (vedi in seguito per una descrizione di tali scale).

Le dimensioni più affettive della social well-being scale con cui l'RSA correla sono: la "social integration" e la "social acceptance".

La "social integration" misura quanto il soggetto si senta incluso nella società e nei gruppi sociali di cui fa parte, la "social acceptance" si riferisce invece all'idea che il soggetto ha degli altri, della loro predisposizione verso di lui e del proprio sentirsi accettato dall'altro. Le dimensioni più cognitive, con cui l'RSA non correla, sono invece: la "social contribution" e la "social actualization". La social contribution fa riferimento alla valutazione del proprio contributo alla società e la social actualization fa riferimento alla valutazione che il soggetto fa delle potenzialità della società ("la società ha smesso di apportare progresso" è per esempio uno degli item inversi di quest'ultima dimensione).

La relazione del CVT con la "social integration subscale" e la "social acceptance subscale", ma non con le altre due sottoscale, pare coerente con l'assunto di Porges (J.F. Thayer, R.D. Lane, 2000), secondo il quale il controllo vagale sarebbe implicato nell'interazione sociale concreta ed immediata, tramite la regolazione di comportamenti, come il mantenimento del contatto oculare, le espressioni facciali, riconoscere ed isolare la voce umana dal resto dei suoni ecc…; mentre è meno strettamente legato alle componenti di valutazione cognitiva, presenti nelle altre due scale (vedi fig. 4.1.1).

Nel secondo studio di Geisler e colleghi (2013) si è valutato, in primis, se un alto CVT potesse predire una più alta tendenza ad usare strategie di engagement per regolare le emozioni negative (come la ristrutturazione cognitiva della situazione ed il problem solving) ed una più bassa tendenza ad usare strategie di disengagement, come l'accettazione passiva della situazione sgradevole così come si presenta e la decisione di evitare simili situazioni in futuro.

In secundis, si è valutata l'ipotesi secondo cui un alto CVT potesse predire l'uso di strategie di regolazione emotiva socialmente funzionali, in quanto ogni strategia non è usata per una specifica emozione, ma la loro funzionalità varia in base a componenti del contesto e dell'interazione sociale in atto. Questa particolare specificazione verrà ripresa più avanti per un altro studio.

L'RSA anche in questo secondo studio è stata misurata a riposo e ci si è concentrati sulla regolazione di due particolari emozioni negative, la rabbia e la tristezza. Il controllo di queste due emozioni ha un'importante influenza sull'instaurarazione ed il mantenimento di interazioni e legami sociali positivi. Esercitare controllo sugli impulsi aggressivi è infatti cruciale per proteggere le relazioni sociali, e può essere visto come un prerequisito per essere coinvolti in interazioni sociali positive, che costituiscono la base dell'instaurazione di legami significativi. Controllare gli impulsi aggressivi, fare il primo passo per risolvere un'incomprensione, sono comportamenti che facilitano ulteriori tentativi non aggressivi di negoziazione da parte dell'altro (Averill, 1982; Weber, 2004).

La tristezza ha invece la funzione sociale di elicitare sentimenti di empatia e simpatia da parte degli altri, motivando le persone a cercare conforto e connessione sociale, così da facilitare un adattamento più funzionale al fallimento o alla perdita (Bonanno et al., 2008).

Gli autori hanno misurato la regolazione emotiva poco dopo che il soggetto aveva esperito l'emozione, durante la vita di tutti i giorni. Per farlo hanno fatto compilare ai partecipanti dei questionari su un dispositivo elettronico.

Per 28 giorni consecutivi, per quattro volte al giorno (alle 9 della mattina, alle 13, alle 17 ed alle 21), i soggetti erano invitati da un segnale acustico (un bip) a rispondere a delle domande chiuse sull'aver o meno esperito determinate emozioni e sulle loro reazioni a questi eventi emotivi.

I partecipanti, per quanto riguarda le emozioni provate, dovevano indicare se avevano provato una delle tre emozioni negative (tristezza, rabbia o ansia) o una delle tre emozioni positive (gioia, orgoglio, entusiasmo). Se venivano provate due emozioni, la scelta era forzata, quindi il soggetto doveva indicare quella predominante, inoltre doveva indicare se l'emozione era stata suscitata da sé (per es. un pensiero che gli era venuto in mente), da qualcun altro o da un evento, anche qui la scelta era forzata e non prevedeva doppie risposte. L'analisi dei ricercatori si è poi focalizzata solo sulle emozioni di rabbia e tristezza causate da altri.

Per quanto riguarda le reazioni, venivano proposti degli items, analizzati su scala Likert a 9 punti da 1 (totalmente in disaccordo) a 9 (totalmente d'accordo). Tali items facevano riferimento all'uso di diverse strategie di regolazione emotiva (vedi fig. 4.1.2 per avere chiare tutte le strategie analizzate e le statistiche descrittive legate ad esse). Sono state misurate strategie regolatorie di tipo engagement, come la ricostruzione cognitiva ("ho detto a me stesso che esistono situazioni peggiori") ed il problem solving ("ho capito come avrei potuto affrontare la situazione"), e strategie regolatorie di tipo disengagement, come l'accettazione passiva ("ho pensato che dovevo accettare la situazione") e l'evitamento ("ho deciso di evitare certe situazioni in futuro"). Inoltre, è stata valutata

	Anger episodes		Sadness episodes	
	M	*SD*	*M*	*SD*
Cognitive restructuring	4.53	2.38	4.22	1.79
Problem solving	4.56	2.13	4.55	1.66
Acceptance	5.15	2.26	5.92	2.23
Avoidance	3.86	2.35	3.92	1.62
Venting	4.11	2.05	1.96	1.40
Conflict avoidance	3.85	2.37	3.61	2.35
Emotional-support seeking	2.67	2.26	3.59	2.29
Instrumental-support seeking	2.18	1.75	2.62	1.88

Note. Anger $n = 121$, sadness $n = 104$; mean aggregated data by participant.

Figura 4.1.2 statistiche descrittive delle varie strategie di regolazione emotiva utilizzate durante episodi di rabbia e di tristezza

anche la regolazione emotiva socialmente funzionale della rabbia e della tristezza; per la rabbia si sono inseriti items che avevano a che fare con l'infuriarsi ("sono scoppiato/a", scala Likert invertita) e con la resa/concessione ("ho ceduto per evitare il conflitto"), per la tristezza si è valutata la ricerca di supporto sociale per una consolazione o aiuto emotivo ("ho cercato supporto dagli altri") e la ricerca di supporto sociale strumentale ("ho chiesto aiuto a qualcuno" "ho chiesto un passaggio") (vedi Fig. 4.2).

I risultati sono interessanti. E' stata trovata una correlazione negativa tra RSA e strategie di disengagement, nello specifico con l'accettazione passiva e l'evitamento. Anche in questo caso l'RSA non è associata invece alle strategie cognitive di engagement, quali la ristrutturazione cognitiva ed il problem solving; anche se tali strategie si associano a determinati tipi di emozione, venivano usate di più sia dopo la rabbia, sia dopo la tristezza, ma non in seguito all'ansia.

Per quanto riguarda invece la regolazione socialmente adattativa delle emozioni, i risultati hanno mostrato che in risposta alla rabbia vi è un'associazione tra RSA e la ricerca di conciliazione, al fine di evitare il conflitto. Controintuitivamente non è stata trovata alcuna relazione tra RSA e sfogo della rabbia. In risposta alla tristezza, invece, è stato trovato che l'RSA correla positivamente con la ricerca di un supporto sociale strumentale (per es. chiedere un passaggio in macchina ad un amico in una situazione di disagio), ma non con la ricerca di un supporto emozionale (cercare un amico per raccontargli del proprio malessere).

Infine, l'RSA è risultata significativamente più alta nei partecipanti che non riportavano episodi di rabbia, e correlava positivamente con il numero di episodi di rabbia e tristezza riportati, quando si escludono gli studenti che avevano riportato zero episodi di rabbia. Tale associazione tra RSA e numero di episodi è quindi non lineare. Questo è un dato interessante in quanto controintuitivo, proprio com'è controintuitivo il risultato di un altro studio, che mette sempre di più l'accento sulla dimensione sociale, proponendo una visione interessante della definizione "socialmente adattativo".

Fino ad ora abbiamo visto come l'RSA sia negativamente associata con il vissuto di emozioni negative e come quindi queste non consentano di mantenere un equilibrio tra l'azione del simpatico e del parasimpatico, portando gli individui ad avere problematiche di natura fisica, psicologica e quindi anche nel funzionamento sociale. Tuttavia, fare questa associazione tra RSA bassa ed

emozioni negative è improprio, in quanto anche le emozioni negative hanno un loro valore adattativo e funzionale, sia a livello di omeostasi neurofisiologica, come abbiamo visto per il pianto, sia a livello sociale. È importante notare, a tal proposito, che le psicopatologie tipicamente comportano emozioni negative intense, ma che queste emozioni sono generalmente inflessibili e non responsive rispetto agli stimoli ambientali (Butler et al., 2006).

Uno studio di Butler e colleghi (2006) si focalizza su tale aspetto. Da una precedente ricerca gli autori avevano osservato che parlare di un particolare filmato di guerra evocava forti reazioni negative (Butler et al., 2003) nei soggetti, dunque hanno ipotizzato che alti livelli di RSA a riposo potessero essere associati ad una maggior reattività emozionale durante la fase di conversazione sul film, insieme ad un incremento dell'esperienza e dell'espressione di emozioni negative.

Durante la baseline è stata fatta ascoltare ai soggetti una melodia rilassante, in seguito ai soggetti sono stati fatti vedere due filmati, uno neutro e rilassante sulla natura ed uno, quello menzionato sopra, sul bombardamento di Hiroshima e Nagasaki durante la Seconda Guerra Mondiale. Infine, nella fase della discussione sul filmato di guerra i partecipanti sono stati divisi, randomizzandoli, in tre gruppi, quindi sottoposti a tre condizioni diverse.

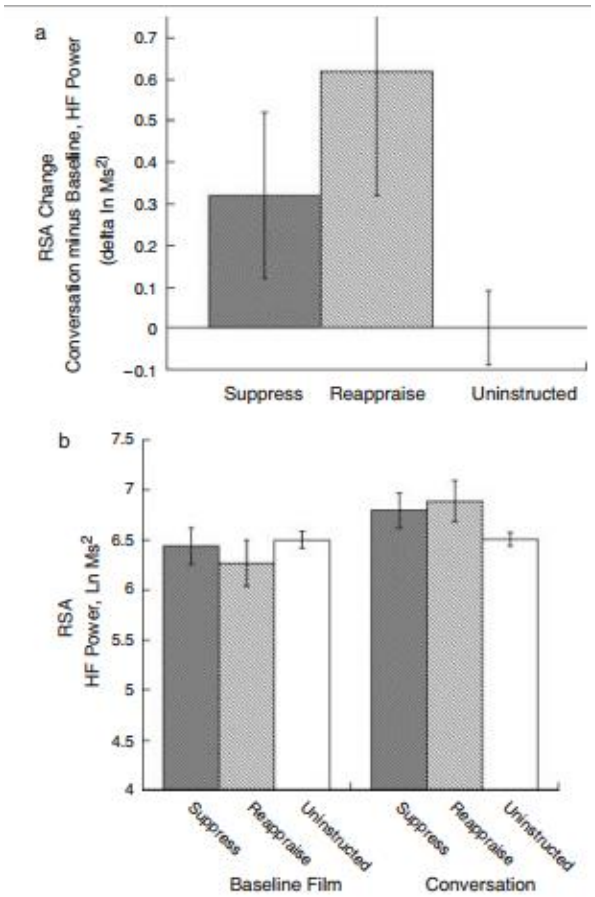

Figura 4.1.3Medie dei gruppi e errori standard per i cambiamenti dell'RSA dal film che fungeva da baseline alla fase di confronto con l'altro. Il gruppo della ristrutturazione cognitiva presenta l'RSA più alto in fase di conversazione ed un'rsa reactivity maggiore rispetto agli altri gruppi.

Ai primi due gruppi, sono state assegnate due strategie di regolazione diverse, soppressione emotiva (es. "cerca di non mostrare alcuna emozione tramite le tue espressioni facciali ed il tuo tono di voce") e ricostruzione cognitiva (es. "trova tutto ciò che di positivo ci possa essere nel filmato o nella conversazione"), da utilizzare durante la discussione del film. Al terzo gruppo è stata data semplicemente la consegna di parlarne, senza però alcuna direttiva sulla strategia di regolazione emotiva da usare.

In letteratura si è visto che le due diverse strategie, non solo hanno un effetto diverso sull'RSA, ma hanno due effetti differenti sull'esperienza ed espressione emotiva (Gross, 1998b, 2002; Gross & John, 2003).

Per controllare queste altre due variabili (esperienza ed espressione emotiva) Butler e colleghi (2006) hanno filmato la discussione in atto tra i soggetti, per poi analizzarne le espressioni facciali ed i movimenti del tronco. In seguito è stato chiesto ai partecipanti di valutare come si erano sentiti durante il confronto, facendo rivedere loro il filmato. I soggetti dovevano girare una manopola (Gottman & Levenson, 1988) verso il "segno +" quando si ricordavano di aver provato emozioni positive e verso il "segno - " quando, al contrario, si ricordavano di aver provato emozioni negative.

Quello che risulta da questo studio è che la soppressione dell'espressione emotiva fallisce nel ridurre l'esperienza negativa e riduce perfino l'espressione di emozioni positive. La ristrutturazione cognitiva ha invece l'effetto contrario.

Un confronto tra i cambiamenti dell'RSA tra i gruppi supporta l'ipotesi che è la regolazione emotiva in generale, più che lo sforzo di autoregolazione, a produrre l'incremento dell'RSA.

Solo i gruppi a cui è stato detto di utilizzare una strategia regolatoria hanno mostrato un significativo incremento dell'RSA, che potrebbe far pensare che a contare sia lo sforzo attentivo di autoregolazione, ma a ben guardare il maggiore incremento dell'RSA lo si osserva in chi utilizza la ristrutturazione cognitiva (vedi Fig. 4.1.3). Questo potrebbe avere importanti risvolti pratici, perché ci dice che è importante considerare il diverso ruolo che alcune strategie potrebbero avere nel miglioramento della reattività vagale.

Come però abbiamo ripetuto più volte, in diverse psicopatologie il funzionamento sociale adattativo è compromesso, fino a diventare una vera e propria fonte di altre situazioni spiacevoli proprio perché disfunzionale. Quali sono dunque i meccanismi neurofisiologici che sottostanno al cattivo funzionamento sociale del depresso? Tali meccanismi neurofisiologici potrebbero permanere nel tempo? E se sì, possono essere un rischio per possibili ricadute?

4.2 RSA, DEPRESSIONE ED INTERPERSONAL STRESS

Parte dell'effetto debilitante della depressione è dato dalla sua ricorrenza nel tempo: circa il 50% degli individui che sono ricoverati per un disturbo depressivo tendono ad averne un altro nel corso della vita (American Psychiatric Association, 2000), e circa l'80% di quelli che hanno avuto due o più episodi depressivi sono inclini a svilupparne un altro (Burcusa & Iacono, 2007). Tra i più robusti predittori di una ricaduta vi è l'avvenimento di eventi stressanti (Burcusa & Iacono, 2007; Monroe, Slavich, & Georgiades, 2014), in particolare di quelli che coinvolgono la sfera relazionale (Kendler, Karkowski, & Prescott, 1999).

È importante quindi considerare come la risposta fisiologica, che ogni individuo ha davanti ad uno stress, contribuisca all'insorgere e al ricorrere degli episodi depressivi (Hamilton & Alloy, 2016). Come già precedentemente menzionato, bassi livelli di RSA a riposo riflettono problemi sia nel controllo emotivo che cognitivo, nella regolazione emotiva, nellefunzioni esecutive e nel social engagement (Appelhans & Luecken, 2008; Hansen, Johnsen, & Thayer, 2003; Porges, 2003b; Thayer & Brosschot, 2005). È quindi possibile che individui con una bassa RSA a riposo o con una reattività dell'RSA minore possano avere più difficoltà con la regolazione di sé e degli eventi stressanti, contribuendo all'aumento del numero di eventi negativi nelle loro vite, in modo particolare nelle relazioni interpersonali (Hamilton e Alloy, 2017).

La nozione, per cui gli individui modellano i loro ambienti relazionali, contribuendo direttamente o indirettamente all'instaurarsi di eventi stressanti dipendenti dalle loro caratteristiche comportamentali, è nota come "stress generation" (Hammen, 1991). Fenomeni di stress generation sono documentati in letteratura da diversi studi che rivelano che individui depressi con pensieri disfunzionali e determinati stili di interazione interpersonale generano più facilmente eventi stressogeni interpersonali dipendenti da loro stessi (Eberhart & Hammen, 2009; Hamilton et al., 2013; Safford, Alloy, Abramson, & Crossfield, 2007). Tuttavia, solo pochi studi si sono preoccupati di studiare i processi neurocomportamentali che contribuiscono alla creazione di ulteriori stressors ed allo sviluppo della depressione (Hamilton e Alloy, 2017). A tal proposito uno studio recente condotto da Hamilton e Alloy (2017) esamina se il generarsi di situazioni interpersonali stressogene incida sul legame tra RSA e sintomi depressivi. Lo studio è stato condotto su un campione di individui che avevano avuto uno o più episodi depressivi, ma che non stavano soffrendo attualmente di depressione. Durante la registrazione dell'RSA è stato utilizzato il Trier Social Stress Test (TSST), che consiste di due prove: una prova di speaking, in cui i soggetti erano chiamati a parlare davanti ad una videocamera di se stessi, ed un'altra prova in cui i soggetti dovevano invece fare mentalmente dei calcoli aritmetici. La prova di speaking era particolarmente stressogena,

perché ai soggetti veniva detto che il filmato sarebbe stato fatto vedere a dei coetanei, i quali avrebbero espresso un parere sulla piacevolezza della persona del video e quanto e se sarebbero stati disponibili ad uscire amichevolmente con quest'ultima (Kudielka, Buske-Kirschbaum, Hellhammer, & Kirschbaum, 2004).

Questi due compiti erano preceduti da una baseline e da una recovery, nelle quali si chiedeva ai soggetti semplicemente di rilassarsi il più possibile.

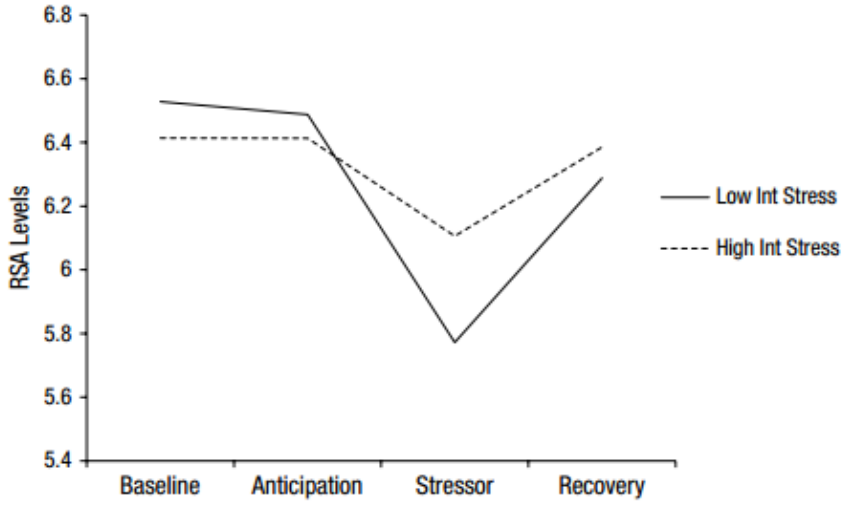

Figura 4.2.1 Andamento dell'RSA nelle varie fasi dell'esperimento nel gruppo di persone, che ha riportato un alto livello di eventi quotidiani interpersonali stressogeni, e nel gruppo di persone che ha riportato un livello più basso di tali eventi. Si vede, infatti, come sia evidente la maggiore rearttività vagale delle persone, che quotidianamente avevano riportato un numero minore di eventi stressogeni interpersonali. La fase di anticipazione è quella in cui i soggetti sono stati informati del compito stressogeno e sono stati chiamati a prepararsi a quello di speaking, pensando a quello che avrebbero detto nel video, ma senza scrivere alcunché. (Hamilton, Alloy,2017).

Al di fuori del contesto sperimentale, i soggetti hanno dovuto compilare giornalmente una scheda, che riportava diversi possibili eventi negativi. Gli eventi erano divisi in dipendenti dal soggetto o indipendenti ed in interpersonali o non interpersonali.

I risultati hanno fatto notare che l'RSA a riposo predice i sintomi depressivi, mentre l'RSA reactivity predice gli stressors interpersonali giornalieri (vedi fig. 4.2.1), sebbene vi sia un effetto indiretto dell'RSA reactivity sui disturbi depressivi, in quanto avendo effetto sugli eventi stressogeni, fa aumentare gli episodi depressivi.

Questi risultati sono in linea con precedenti ricerche che indicano come una più bassa RSA sia associata a maggiori sintomi depressivi un anno dopo (Vazquez et al., 2016), ma sottolinea l'impatto che l'RSA a riposo ha sui sintomi depressivi giornalieri ed estende i risultati ad un campione di giovani adulti (18-22 anni) con una storia precedente, non attuale, di depressione maggiore o subclinica.

Questo è particolarmente importante perché ci fa pensare che di base, anche con la remissione della malattia, rimanga un pattern neurofisiologico che espone l'individuo alla ricaduta. I risultati di un altro recente esperimento, infatti, rivelano che chi ha già avuto uno o più episodi depressivi presenta un'RSA più bassa, rispetto a chi non ha mai sofferto di depressione (Yaroslavsky et al., 2014).

In sostanza, prendendo in considerazione l'effetto indiretto della reattività vagale sui sintomi depressivi, si può inferire un certo iter d'innesco, che mette insieme tutti questi co-fattori. Un minore ritiro vagale può avere un certo effetto negativo sui comportamenti interpersonali, come una perdita di calore affettivo, un disingaggio a livello sociale e risposte affettive maladattative (Diamond & Cribbett, 2013;Porges, 2003b). Il ridotto funzionamento interpersonale porta gli individui a far esperienza di un maggior numero di esperienze quotidiane negative con figure relazionali importanti, come gli amici, la famiglia, il partner, i colleghi di lavoro, ed altre persone in generale.

Vista poi la connessione neuronale tra il vago, il cuore ed i muscoli striati della faccia, su cui si era concentrato Porges (2007), gli individui con un minor ritiro del vago potrebbero presentare espressioni e microespressioni facciali non adatte al contesto, e questo potrebbe contribuire nelle difficoltà di comunicazione sociale e di instaurazione o mantenimento delle relazioni interpersonali (Porges, 2003b).

5. LO STUDIO: L'INTEROCEZIONE E I CORRELATI AUTONOMICI DELL'INTERAZIONE SOCIALE NELLO SPAZIO.

5.1 INTRODUZIONE

Un aspetto di autoregolazione molto importante legato al sé, è lo spazio.

È stato ipotizzato che l'interocezione abbia un ruolo primario per mantenere un equilibrio omeostatico di base, per motivare determinati tipi di comportamento e per entrare in interazione con l'altro (Craig AD 2004). Tale forma di consapevolezza è in grado di influire sulla malleabilità dei confini tra sé e altro da sè (Tsakiris M, Tajadura-Jimenez A, Costantini M, 2011; Tajadura-Jime´nez A, Tsakiris M, 2013). Nello specifico, gli individui che hanno una ridotta sensibilità interocettiva presentano una più sfocata rappresentazione dei confini del proprio corpo in risposta a compiti che implicano una integrazione multisensoriale (Tsakiris M, Tajadura-Jimenez A, Costantini M, 2011; Tajadura-Jime´nez A, Tsakiris M, 2013). Tuttavia in nessuno di questi studi, i partecipanti sono stati esposti ad una vera e propria situazione sociale. A fare ciò, sono stati Ferri et al., (2013), realizzando uno studio su individui sani che si ricollegherà poi all' oggetto di trattazione di questa tesi.

Premettiamo che molti studi hanno mostrato che lo sviluppo delle abilità sociali nell'essere umano è collegata ai patterns di risposta autonomica (Porges, 2007, 2009) . In questo lavoro, partendo dall'idea che che l'abilità dell'essere umano di adattarsi ad ambienti sociali complessi non rifletta la capacità di integrare le informazioni provenienti sia dall'ambiente esterno al corpo, che dall'ambiente corporeo interno, si è cercato di capire, per la prima volta, se la sensibilità interocettiva ai battiti del cuore fosse legata alla modulazione delle risposte autonomiche individuali in un contesto di interazione sociale (una mano che simulava una carezza nello spazio di interazione a varie distanze dalla mano dominante del partecipante, dal tocco allo spazio peri-personale allo spazio extrapersonale), o in un contesto di interazione non sociale (un oggetto che simulava lo stesso movimento nello spazio di interazione a varie distanze dalla mano dominante del partecipante).

I risultati hanno mostrato che l'accuratezza enterocettiva (Interoceptive Accuracy, IAc) è in grado di predire le differenze individuali relative alla predisposizione sociale e alla rappresentazione dello spazio interpersonale in termini di reclutamento di differenti strategie autonomiche. E' stata infatti evidenziata una associazione positiva tra IAc e RSA in modo specifico nelle condizioni sociali. Inoltre, solo i partecipanti con un'alta IAc mostravano un'alta RSA nelle condizioni sociali, già nello spazio peripersonale (20 cm dalla mano del partecipante). Ciò suggerisce che la loro strategia

a livello autonomico sia quella di prepararsi ad essere socialmente ingaggiati appena l'altro entra nel proprio spazio peripersonale. I partecipanti che invece mostrano una bassa IAc, mostrano anche un innalzamento dell'RSA nella condizione di tocco, e non a distanze più ampie dalla propria mano dominante, predisponendosi all'interazione con l'altro, solo quando l'altro è veramente molto vicino al loro corpo.

Riassumendo, una maggiore accuratezza enterocettiva sembra quindi ridurre la duttilità della rappresentazione multisensoriale del proprio corpo, contribuendo ad un miglior processamento delle informazioni visuotattili che riguardano lo spazio peripersonale (Tsakiris M, Tajadura-Jimenez A, Costantini M, 2011).

Sulla base delle evidenze riscontrate in quest'ultimo studio, e dato il legame che c'è tra regolazione autonomica e regolazione emotiva insieme anche alle strategie di autoregolazione in contesti sociali, lo studio che andrò ad esporre di seguito, trae spunto e continuità da Ferri e collaboratori (2013), estendendo gli obiettivi e il campo di ricerca anche a livello psicopatologico. La popolazione che è stata coinvolta in questo studio è una popolazione di pazienti con Disturbo Depressivo Maggiore (MDD) confrontata con un gruppo di controllo costituito da individui sani (CT). Il primo obiettivo che si propone lo studio è quello di esplorare i correlati autonomici, e le loro possibili alterazioni in un gruppo di MDD, in un contesto di interazione sociale (contrapposto ad un contesto di interazione non sociale) con stimoli posti a varie distanze nello spazio di integrazione multisensoriale (Tocco, spazio peripersonale, spazio extrapersonale). Il secondo obiettivo è valutare la predisposizione alle interazioni sociali, l'accuratezza enterocettiva e l'eventuale relazione tra queste due variabili in questo stesso gruppo di pazienti.In base agli studi condotti fino ad ora (vedi sopra) si ipotizza che i pazienti con disturbo depressivo maggiore mostrino alterazioni nella regolazione autonomica, (bassi valori di RSA rispetto ai controlli) soprattutto in contesti sociali, una bassa predisposizione alle interazioni sociali e un'accuratezza enterocettiva minore rispetto ai controlli. Rispetto alla reattività vagale, invece, non abbiamo ipotesi specifiche riguardanti il comportamento dell'RSA alle varie distanze nello spazio di integrazione multisensoriale.

5.2 MATERIALI E METODI

5.2.1 Partecipanti

Questo studio ha coinvolto sia pazienti con disturbo depressivo maggiore (n=20) che soggetti di controllo (n=18).

Tutti i partecipanti hanno sottoscritto il consenso informato e tutte le sessioni sperimentali sono state condotte in accordo con gli standard etici della Dichiarazione di Helsinki del 1964. Il protocollo sperimentale è stato approvato dal Comitato Etico provinciale per Parma.

Il campione sperimentale è stato reclutato tra i pazienti in cura al "Dipartimento della Salute Mentale e Dipendenze patologiche" di Parma. I partecipanti di controllo (CT), comparabili per età e sesso, sono stati invece reclutati tramite dei volantini posizionati in luoghi di ritrovo comuni (es. palestre, librerie, centri di aggregazione, ecc.) o tramite passaparola.

I pazienti MDD presentavano diagnosi di disturbo di depressione maggiore, come valutato dall'intervista clinica semi-strutturata SCID (First et al., 2002) in base ai criteri di diagnosi stabiliti dal DSM-IV (Andreoli et al., 2002). Costutiva criterio di esclusione di questi pazienti la comorbidità con una eventuale psicosi.

I partecipanti di controllo non presentavano MDD, né qualsiasi disturbo di asse 1 del DSM IV, né hanno mai avuto una storia di MDD.

Costituivano criteri di esclusione per entrambi i gruppi, la presenza di patologie neurologiche, di malattie cardiorespiratorie e di disturbi cognitivi, , così come l'abuso di sostanze stupefacenti e l'utilizzo di farmaci Interferenti con l'attività cardiaca.

5.2.2 Misure

In una sessione separata, precedente alla sessione sperimentale, i partecipanti sono stati sottoposti alle seguenti interviste e questionari utili per controllare le potenziali variabili aventi un impatto sulle variabili misurate nella sessione sperimentale:

- Un questionario anamnestico, in cui sono stati raccolti i dati anagrafici, informazioni circa patologie correnti o pregresse, circa la terapia farmacologica, l'eventuale uso di sostanze, d alcool e caffè;
- L'Edinburg Inventory handedness questionnaire (Oldfield, 1971) per valutare la preferenza manuale del soggetto e individuare la sua mano dominante;

- l'Interpersonal Reactivity Index (IRI; Davis, 1980), un test che valuta 1) Perspective Taking (PT): la tendenza ad acquisire la prospettiva altrui; 2) Fantasy (F): la tendenza nell'immedesimarsi e nel farsi trasportare all'interno dell'emozioni e delle azioni di personaggi di fantasia presenti nei libri, nei film e nei giochi.; 3) Empathic Concern" (EC) che valuta tutti i sentimenti di simpatia orientati all'altro e che riguardano in particolare il coinvolgimento con l'altro quando quest'ultimo volge in una situazione di sfortuna o di tristezza e difficoltà; 4)"Personal Distress" (PD), che misura le emozioni percepite di ansia, di disagio e di tensione in setting interpersonali;
- L'Hamilton Rating Scales for Depression and Anxiety (Hamilton, 1959, 1960) per quantificare la severità della sintomatologia depressiva e di quella ansiosa;
- La Toronto Alexithymia Scale (TAS, Bagby et al, 1994a, 1994), una scala che valuta l'alessitimia tramite 3 scale: la difficoltà nell'identificare le proprie emozioni e sensazioni corporee (Difficulty In identifing Feelings, DIF); la difficoltà ad esprimere e descrivere le proprie emozioni agli altri (Difficulty to Describe Feelings, DDF); ed il pensiero orientato all'esterno (External Oriented Thinking, EOT);
- Adult Temperament Questionnaire (ATQ ; Rothbart et Evans, 2007), un questionario, che serve a valutare il temperamento in persone che hanno superato i 18 anni d'età. È composto da 77 items, che valutano l' "effortful control" (attenzione, controllo inibitorio e di attivazione), l'"extraversion" (piacere, emozioni positive, socialità), il "negative affect" (paura, frustrazione, disagio, tristezza) e l'"orienting sensitivity" (sensibilità percettiva in situazione neutrale, sensibilità emotiva, sensibilità sociale);
- State Trait Anxiety Inventory (STAI; CD Spielberger, RL Gorsuch, RE Lushene,1970) un questionario per valutare l'ansia di stato, prima dell'esperimento.

5.2.3 Procedura

Per preservare la validità ecologica dello studio, a tutti i partecipanti veniva detto che avrebbero partecipato ad uno studio sull'attenzione e le interazioni sociali nella depressione. Dopo aver ricevuto informazioni riguardo la procedura dell'esperimento, sono stati inoltre informati di poter sospendere o interrompere in qualsiasi momento l'esperimento e, in linea con la dichiarazione di Helsinki (2013) hanno firmato il consenso informato. È stato chiesto loro, inoltre, di astenersi dall'uso di alcol, caffeina e tabacco nelle due ore precedenti la sessione sperimentale per escludere un possibile effetto di queste variabili sull'attività cardiaca (Bar et al., 2010).

I partecipanti non appena arrivati, venivano invitati a firmare il consenso, e a compilare due questionari: l'Edinburgh (Oldfield, 1971) e lo Stai di stato (Spielberger, Gorsuch, Lushene, 1970). In seguito, venivano fatti accomodare in una stanza tranquilla ed illuminata da una luce soffusa, ed erano connessi all'elettrocardiografo attraverso la disposizione di 3 elettrodi (uno sul polso destro, uno sul polso sinistro e un altro sul malleolo sinistro). Tutte le registrazioni avvenivano nella stessa stanza, e prima di cominciare la sessione sperimentale ai partecipanti è stata data l'istruzione di sedersi e trovare una posizione comoda e rimanere il più possibile rilassati e fermi durante la registrazione. La sessione sperimentale era costituita da cinque momenti principali:1) Baseline; 2) Compito di interazione (sociale e non sociale); 3) Recovery; 4) Compito di detezione dei battiti cardiaci.

1) Baseline

Nella prima fase dell'esperimento abbiamo registrato l'RSA a riposo, ponendo il partecipante in una situazione vigile e rilassata, chiedendogli di guardare un punto fisso davanti a sé (costituito da un pallino stampato su un foglio appeso al muro, che veniva posto davanti a lui), in un'atmosfera di assoluto silenzio. Questa fase aveva una durata di 2 minuti.

2) Compito di interazione

Il compito di interazione era costituito da due blocchi che venivano presentati in ordine controbilanciato tra i soggetti. Nella condizione sociale ai partecipanti è stato chiesto di trovare una posizione comoda, che avrebbero mantenuto per un po' di tempo, di mettere la propria mano dominante su una sagoma in una postazione fissa posizionata sul tavolo e di prestare attenzione allo spazio circostante la propria mano. Uno sperimentatore di genere opposto al partecipante era collocato alla destra del soggetto, nascosto dietro un telo nero, in modo da non essere visibile. Lo sperimentatore nascosto muoveva la mano (visibile al partecipante) simulando un movimento di accarezzamento (ad un ritmo di circa 1 Hz), a diverse distanze dalla mano del soggetto. Le distanze erano presentate in ordine randomizzato ed erano tre: 0 cm (spazio personale, situazione di tocco), 20 cm (spazio peripersonale) e 70 cm (spazio extrapersonale)

Nella condizione non sociale la procedura è stata la medesima, solo che lo sperimentatore simulava il movimento di accarezzamento muovendo non una mano, ma una barra di metallo. Durante tutto il compito di interazione veniva registrato l'ECG.

Alla fine di ciascun blocco che determinava la fine della condizione sociale o non sociale, i partecipanti erano invitati a valutare, per ciascuna delle condizioni presentate (mano a 0-20-70 e oggetto a 0-20-70) attraverso una VAS (Visual Analigic Scale) la distanza percepita ed il

gradimento della distanza della mano o dell'oggetto, ponendo una segno su una barra verticale che andava da un minimo di "vicinissimo/a" ad un massimo di "lontanissimo/a" per la distanza, e da un minimo di "per nulla gradevole" ad un massimo di "molto gradevole" per quanto riguardava il gradimento. Le situazioni sono state riproposte prima di ogni giudizio basato sulla distanza e prima di quello basato sulla gradevolezza, in modo da avere una risposta attendibile, che non fosse influenzata dal ricordo o da altri fattori ed anche per facilitare il soggetto, che in tal caso prestava attenzione esattamente alle variabili di interesse.

3) Accuratezza Interocettiva (IAc)

Il compito di detezione dei battiti cardiaci (Shandry, 1981), consisteva nel chiedere ai partecipanti di contare i propri battiti del cuore, durante 4 differenti intervalli di tempo di durata variabile e presentati in ordine random (25, 35, 45 e 100 sec), senza cercare feedback fisiologici (per esempio palpazione del polso o del collo). All'inizio del compito veniva sempre presentato un intervallo di prova (della durata di 15 sec) per permettere al partecipante di familiarizzare con esso. Ciascun intervallo era scandito da segnali audio di START e STOP.

Non veniva fornito nessun feedback sulla durata degli intervalli o sulle loro prestazioni durante il compito o alla fine di esso e veniva registrato l'ECG.

Il punteggio di accuratezza enterocettiva è stato calcolato come la media dei punteggi dei quattro intervalli, ottenuta con la seguente formula (O Pollatos et al., 2008; Schandry, 1981):)

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

5.2.4 Registrazione dei dati ECG

Venivano posizionati sui polsi dei partecipanti, secondo la configurazione del triangolo di Einthoven Tre elettrodi pregellati Ag/AgCl (ADInstruments, UK) con un'area di contatto di un diametro di 10mm di un ECG di monitoraggio (Powerlab and OctalBioAmp 8/30, ADIinstruments, UK). L'ECG era fissato a 1KHz. I picchi dell'onda R dell'ECG venivano rilevati per ogni battito e l'intervallo R-R era calcolato in ms. Durante l'elaborazione, alla rilevazione degli artefatti tramite software (soglia degli artefatti a 400 ms400ms) seguiva un'ispezione visiva del segnale registrato.

In base a procedure standardizzate (Berntson et al., 2007) gli artefatti venivano modificati attraverso "integer division" o "summation". L'ampiezza dell'RSA veniva calcolata con CmetX (disponibile qui all'indirizzo http://apsychoserver.psych.arizona.edu). L'RSA è stata valutata come il logaritmo naturale [ln (ms^2)] della varianza dell'attività del battito cardiaco attraverso la banda di frequenze associate alla respirazione spontanea.

I livelli stimati di RSA sono stati calcolati nel seguente modo (Allen et al., 2007): (1) interpolazione lineare a 10Hz; (2) applicazione di un filtro a 241-punti passa banda a 0.12-0.40Hz; (3) estrazione della varianza passa banda; (4) trasformazione della varianza nel suo logaritmo naturale. Seguendo le linee guida di Berntson et al., (1997), queste procedure sono state applicate a epoche di 30 sec, (durata di ogni prova sperimentale). In seguito, i valori di RSA corrispondenti a ciascuna condizione in ogni blocco sperimentale (sociale/non-sociale) sono stati analizzati separatamente come la media dei 4 periodi successivi di 30 sec. Anche i valori di RSA corrispondenti alla baseline e alla recovery sono stati elaborati come la media di 4 periodi di 30 sec. I livelli di RSA in risposta alle condizioni 0-20-70 cm sono stati ottenuti separatamente per i due blocchi sociale/non-sociale come cambiamenti nella reattività autonomica rispetto ai valori di RSA alla baseline in ogni condizione. I dati della frequenza cardiaca sono stati utilizzati anche per il calcolo dell'accuratezza enterocettiva.

5.3 RISULTATI

1) variabili anagrafiche e questionari

Fino ad ora lo studio ha coinvolto un gruppo sperimentale (pz) formato da 20 partecipanti (5 maschi, 15 femmine; M = 42,778 DS =12,786) ed un gruppo di controllo (ct) formato da 18 partecipanti (7 maschi, 11 femmine; M = 50,350 DS = 12,840). L'età media dei controlli (M = 42,778) è più bassa di quella dei pazienti (M = 50,350) e le deviazioni standard dei due gruppi sono molto simili (ct: DS =12,786; pz: DS = 12,840) (vedi figura 5.3.1 e tabella 5.3.1 in appendice al paragrafo).

Abbiamo già visto che l'età è un'importante variabile da prendere in considerazione, visto che ha un'influenza sull'RSA (vedi capitolo 2.2.2). Nel nostro studio l'età ha costituito un aspetto problematico, visto che quella dei soggetti sperimentali era generalmente alta. Variando L'RSA con l'età, è stato fondamentale trovare un un campione di controllo con età comparabile per non incorrere nel rischio di riscontrare un effetto sull'RSA più dovuto all'età, che alla depressione.

Il t test condotto per confrontare l'età tra i due gruppi, ci dice che questi non differiscono significativamente in base all'età; ($t(36) = -1.89$; $p = .077$) (vedi tabella 5.3.1).

Per indagare le eventuali differenze nelle caratteristiche psicologiche e temperamentali tra il gruppo clinico e quello sperimentale, sono stati condotti dei t-test per campioni indipendenti trai due gruppi (vedi Tabella 5.3.). I risultati hanno mostrato che i due gruppi differiscono significativamente nella media dei punteggi alla STAI; $t(35) = -8.71$ $p < .001$). Nello specifico, i pazienti mostrano livelli di ansia più elevati rispetto ai controlli (pz: M=53.35, DS=8.869; ct: M=31.82, DS=5.714) (vedi figura 5.3.2 e tabella 5.3.1).

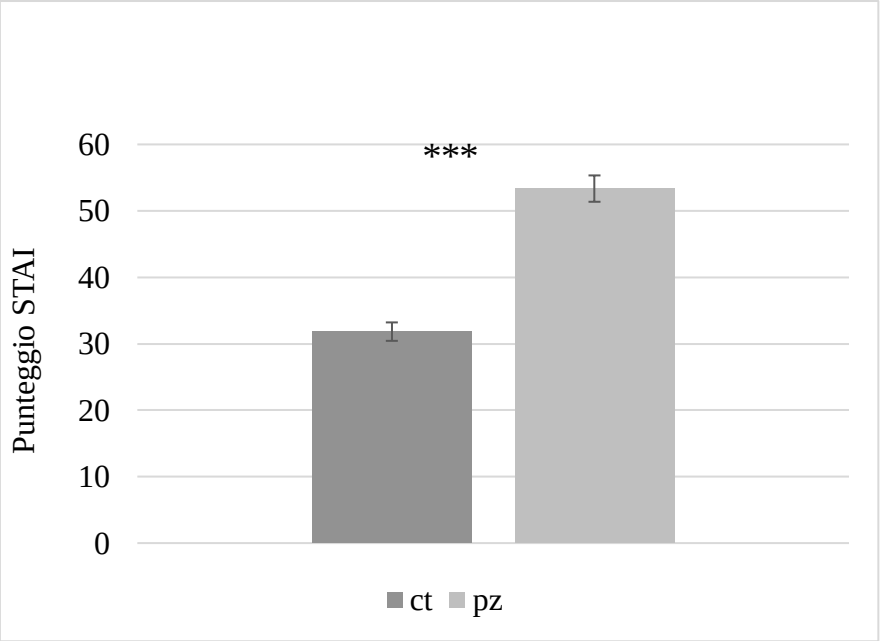

*Figura 5.3.2 Istogramma raffigurante la media del punteggio STAI (ansia di stato) nei due gruppi, con barre d'errore, che indicano l'errore standard – ***=p <0.001*

Nella TAS è significativa la differenza tra le medie del punteggio totale (ct: M = 49.278 DS = 5.222; pz: M= 62.850 DS = 4.380 t (36)= - 8.710 pvalue < .001), della sottoscala DIF (ct: M = 11.611 DS= 3.292; pz: M = 20.200 DS = 3.270 t (36)= -8.058 pvalue < .001) e della scala DDF (ct: M= 12.889 DS= 2.139; pzi: M= 15.950 DS= 1.761 t(36)= - 4.835 pvalue <.001) (vedi figure 5.3.3, 5.3.4, 5.3.5 e tabella 5.3.1).

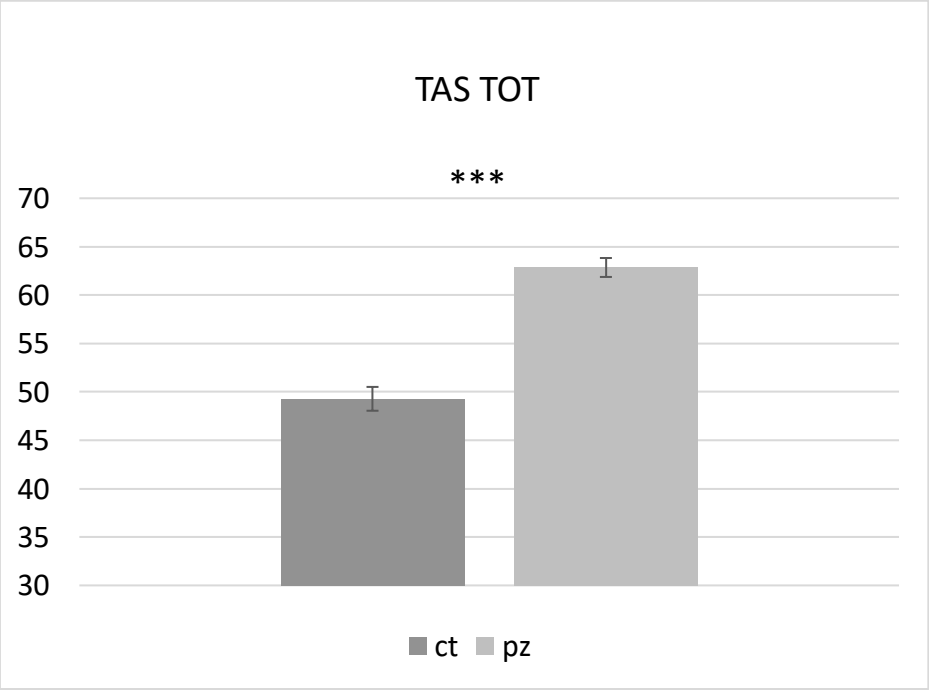

*Figura 5.3.3 Istogramma raffigurante la media del punteggio totale TAS (alessitimia) nei due gruppi, con barre d'errore, che indicano l'errore standard –***=***=p <0.001*

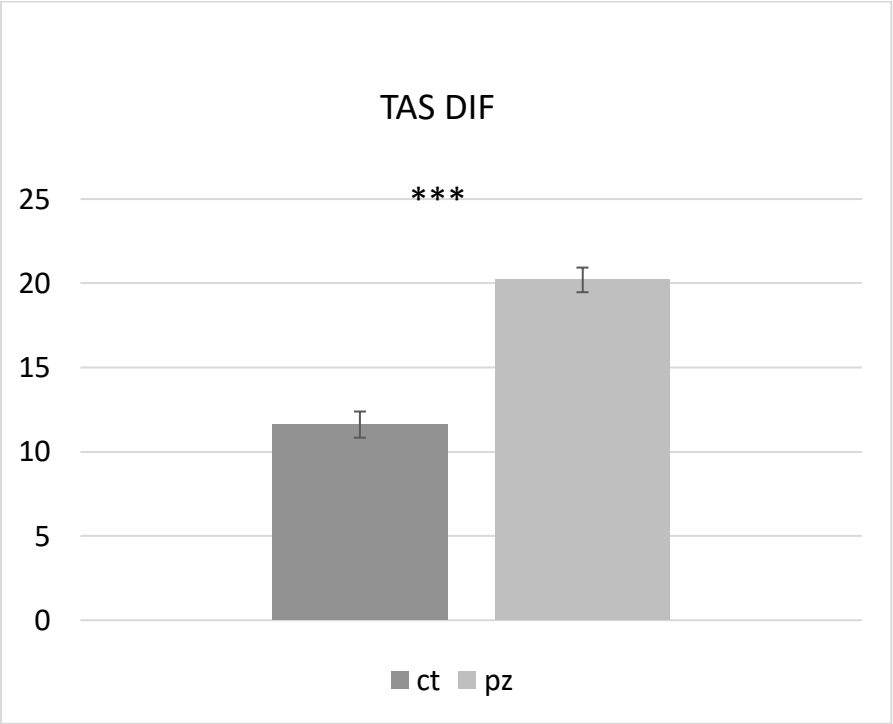

*Figura 5.3.4 Istogramma raffigurante la media del punteggio DIF (difficoltà ad identificare le emozioni) della TAS, nei due gruppi, con barre d'errore, che indicano l'errore standard – ***=p <0.001*

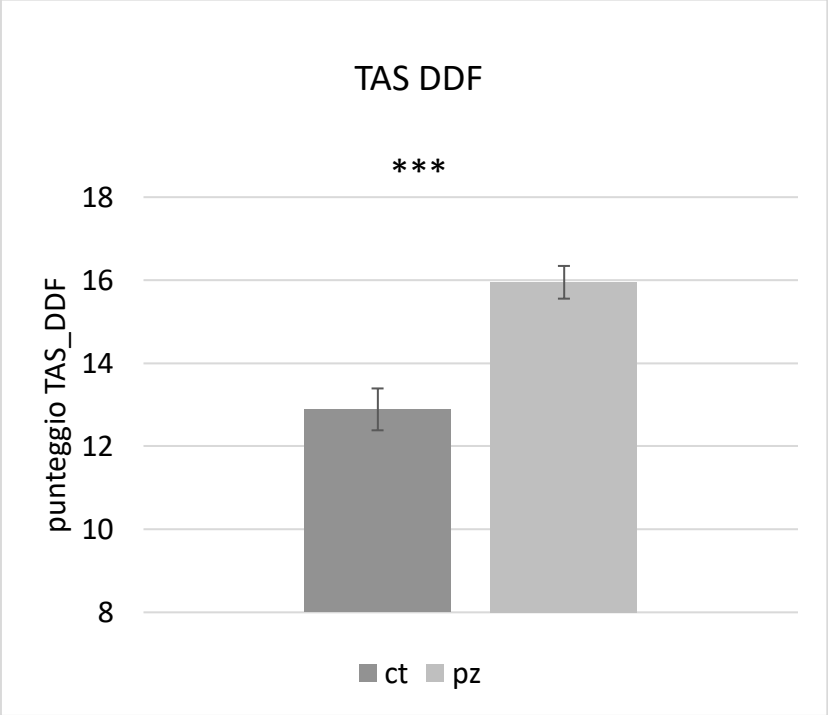

*Figura 5.3.5 Istogramma raffigurante la media del punteggio DDF (difficoltà nel descrivere le emozioni) della TAS, nei due gruppi, con barre d'errore, che indicano l'errore standard –.. *=p <0.001*

Infine è significativa la differenza tra le medie della sottoscala PD dell'IRI (ct: M =18.111 DS= 4.199; pz: M = 21.150 DS= 2.739 t (36)= - 2.668 p= .011) (vedi figura 5.3.6 e tabella 5.3.1).

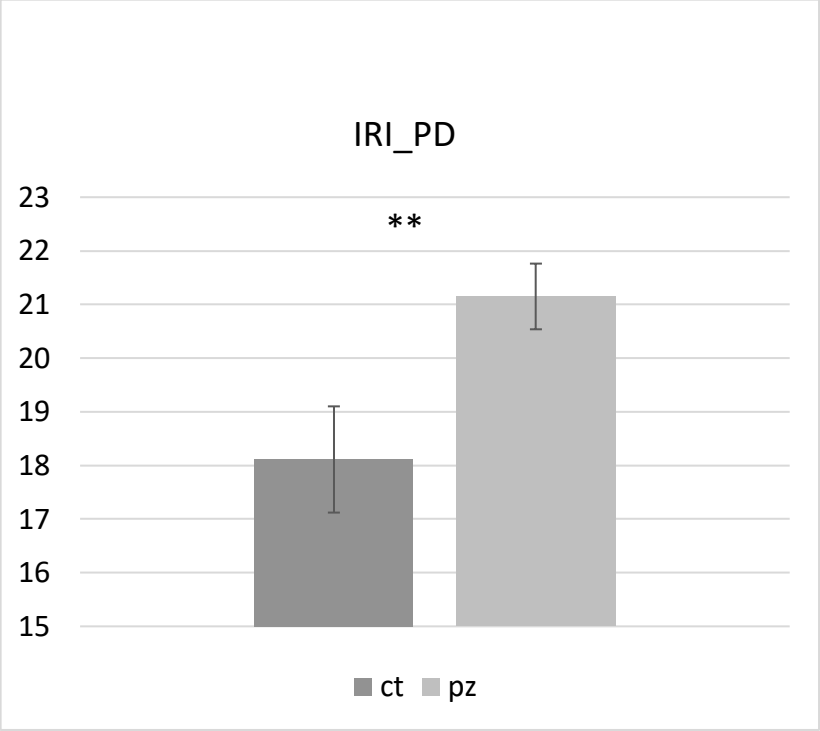

*Figura 5.3.6 Istogramma raffigurante la media del punteggio PD ("personal distress") dell'IRI ("Interpersonal Reactivity Index")nei due gruppi, con barre d'errore, che indicano l'errore standard – si rileva come i pazienti presentino un maggiore livello di stress nelle situazioni sociali**=p<0.01*

Tabella 5.3.1 -Media (M), deviazione standard (DS), errore standard (ES), valore della T di Student (t) (o con la correzione di Welch per varianze diseguali) ottenuti nel-test per campioni per le variabili anagrafiche (età), psicometriche (TAS,IRI, Hamilton, STAI, ATQ), RSA e IAc. NaN.= misura non disponibile.

	GRUPPO	N	M	DS	ES	T-TEST	GDL	PVALUE
ETÀ	CT	18	42.778	12.786	3.014	-1.819	36.00	0.077
	PZ	20	50.350	12.840	2.871			
TAS_DDF	CT	18	12.889	2.139	0.504	-4.835	36.00	< .001
	PZ	20	15.950	1.761	0.394			
TAS_DIF	CT	18	11.611	3.292	0.776	-8.058	36.00	< .001
	PZ	20	20.200	3.270	0.731			
TAS_EOT	CT	18	25.000	2.931	0.691	-1.515	36.00	0.139
	PZ	20	26.150	1.631	0.365			
TAS_TOT	CT	18	49.278	5.222	1.231	-8.710	36.00	< .001
	PZ	20	62.850	4.380	0.979			
STAI	CT	17	31.824	5.714	1.386	-8.596	35.00	< .001
	PZ	20	53.350	8.869	1.983			
IRI_PT	CT	18	25.111	3.924	0.925	-0.710	36.00	0.483
	PZ	20	25.950	3.364	0.752			
IRI_FS	CT	18	22.167	4.356	1.027	0.690	36.00	0.495
	PZ	20	21.200	4.275	0.956			
IRI_EC	CT	18	24.944	3.654	0.861	-1.846	36.00	0.073
	PZ	20	27.050	3.379	0.756			
IRI_PD	CT	18	18.111	4.199	0.990	-2.668	36.00	0.011
	PZ	20	21.150	2.739	0.612			
HAMD	CT	0	NaN	NaN	NaN	NaN		
	PZ	20	19.250	5.946	1.330			
HAMA	CT	0	NaN	NaN	NaN	NaN		
	PZ	20	17.850	5.402	1.208			

2) RSA a riposo

Poiché un'analisi preliminare non ha rilevato differenze nei due gruppi tra la condizione di baseline e la condizione di recovery, queste sono state mediate in un'unica condizione rappresentante l'RSA in condizione di riposo. L'RSA a riposo è stata confrontata trai due gruppi attraverso un T test per campioni indipendenti. I risultati mostrano che i livelli di RSA tra i due gruppi differiscono significativamente (t (36) = 3,02; p= .005) con livelli di RSA più alti nei controlli (M = 5,697; DS= 1,634) e minore nei pazienti (M = 4,201; DS = 1,416) (vedi figura 5.3.7 e tabella 5.3.1).

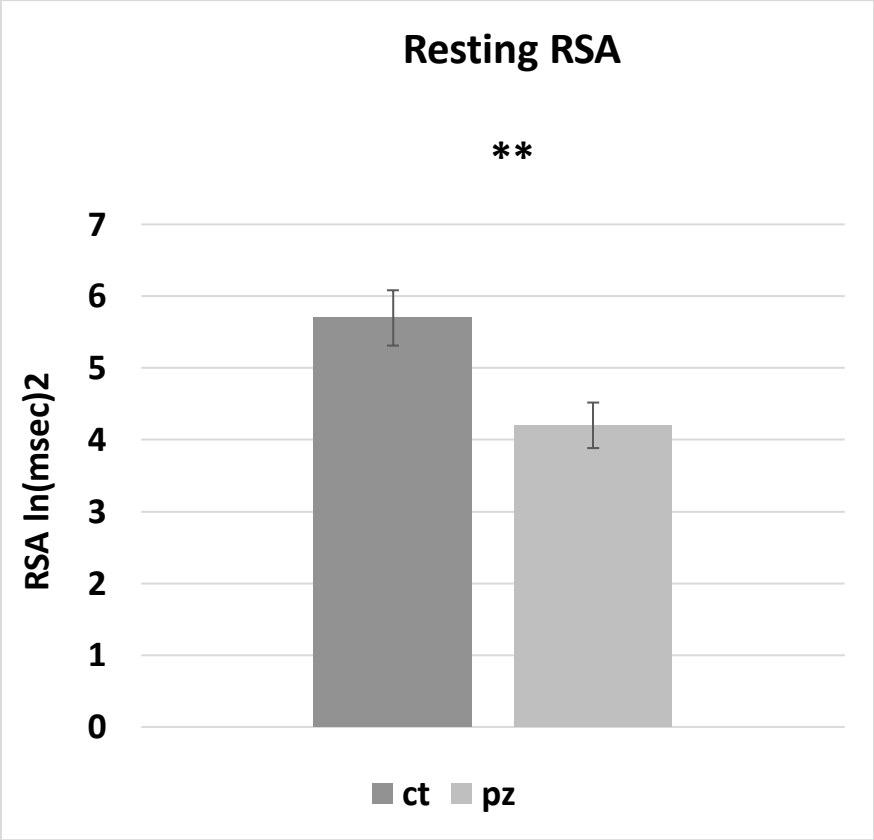

*Figura 5.3.7 Figura 5.3.7 Istogramma raffigurante la media dell'RSA a riposo nei due gruppi, con barre d'errore, che indicano l'errore standard – si rileva come i pazienti presentino un'RSA a riposo più bassa rispetto ai controlli **=p<0.01*

3) Relazione tra RSA a riposo e variabili psicometriche nei due gruppi.

Per indagare l'eventuale relazione tra l'RSA a riposo e alcune variabili psicometriche, sono state condotte delle correlazioni di Pearson (per variabili distribuite normalmente) e di Spearman (per variabili non distribute normalmente) all'interno di ciascun gruppo.

Per indagare l'eventuale relazione tra l'RSA a riposo e alcune variabili psicometriche, sono state condotte delle correlazioni di Pearson (per variabili distribuite normalmente) e di Spearman (per variabili non distribuite normalmente) all'interno di ciascun gruppo.

Il dato più interessante emerge nel gruppo dei pazienti, in cui si rileva un'importante correlazione negativa tra la scala di Hamilton per l'ansia e l'RSA a riposo: più quest'ultima è alta, meno il soggetto tende a soffrire di ansia e viceversa (r = - 0.431 p= .029).Purtroppo per motivi tecnici non è stato possibile somministrare l'Hamilton ai controlli.

4)Accuratezza Interocettiva

Poiché ipotizzavamo che i pazienti avessero una IAc più bassa rispetto ai controlli, abbiamo condotto un T-test per campioni indipendenti al fine di confrontare i livelli di IAc nei due gruppi. Come ci aspettavamo, i pazienti hanno mostrato un'accuratezza enterocettiva minore (M=0,342; DS=0,302) rispetto ai controlli (M=0,495; DS= 0,156). Tale differenza è risultata significativa (t(36) = 1.93; p= .03) (vedi figura 5.3.8 e tabella 5.3.1).

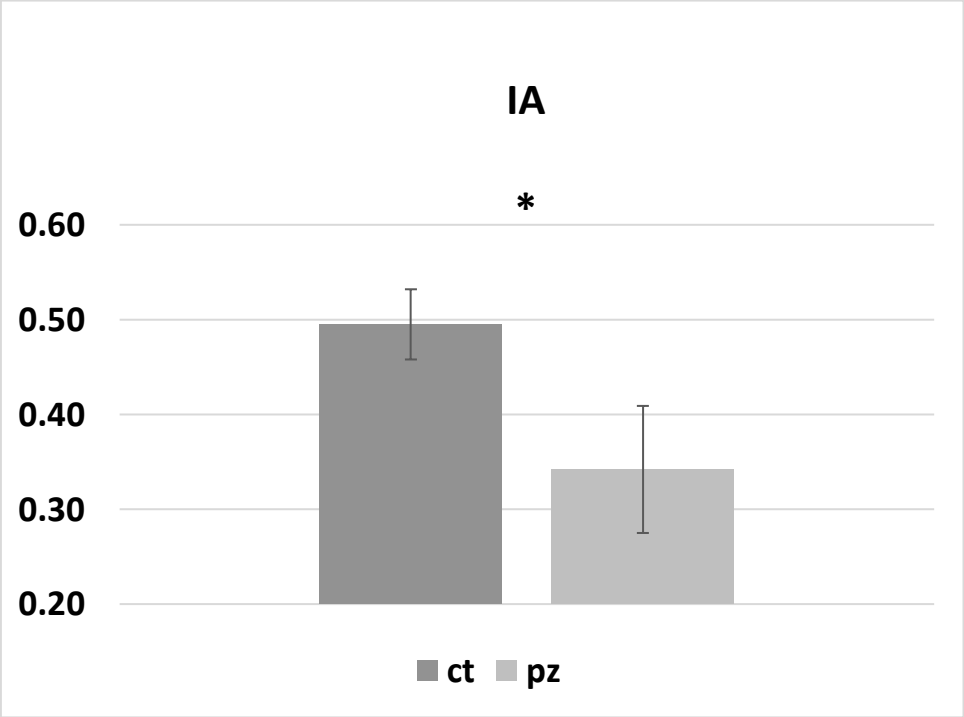

*Figura 5.3.8 Istogramma raffigurante la media dell'IAc nei due gruppi, con barre d'errore, che indicano l'errore standard – si rileva come l'IAc dei controlli sia più alta di quella dei pazienti, ma come nei pazienti ci sia maggiore variabilità *=p<0.05*

5) Relazione tra RSA a riposo e IAc

Concordemente con quanto mostrato in letteratura (Porges, 2003; Porges, 2007; Porges,2009; Porges, 2001; Graziano PA, Keane SP, Calkins SD, 2007) e nello studio di Ferrie colleghi (2013), l'RSA a riposo è risultata correlata positivamente con l'IAc negli individui sani. (r=.407 p= .047**),** per quanto riguarda i pazienti invece tale correlazione risultata assente (r = -0.051, p = .415)

6) Reattività vagale nel compito di interazione

Per valutare la regolazione autonomica durane l'interazione con stimoli sociali e non sociali nello spazio di integrazione multisensoriale, è stata condotta un'ANOVA a misure ripetute con il gruppo (ct, pz) come fattore tra i soggetti, lo stimolo (sociale, non sociale) e la distanza (0 cm, 20 cm, 70 cm) come fattori entro i soggetti.

I risultati non hanno mostrato la significatività dell'effetto principale *Gruppo*[F(1,36) =0.402 p=.530 η^2=0.011 ct: M= - 0.0225 DS= 0.772; pz:M= - 0.067 DS= 1.026], né un effetto principale dovuto allo stimolo oggetto di interazione (sociale vs. non sociale)[F(1,36) = 1.170 p. = 0.287 η^2= 0.031; Condizione Sociale: M= 1.38 DS= 0.878 Condizione Non Sociale: M=0.049 DS= 0.92].

Indipendentemente dal gruppo, ciò che emerge di significativo è il fattore principale distanza, [F(2,72) =6.972 p = .004 η^2=0.162]. Il post-hoc di Tukey (p=0,001) ha confermato una differenza significativa tra la distanza di tocco (0 cm) e la distanza extrapersonale (70 cm) (Tocco: M= - 0,299 DS= 0,091 vs. Extrapersonale: M= 0.21 DS= 0.093 p = .001), ma non tra queste due distanze e la distanza peripersonale (20 cm) (Peripersonale: M= -0,045 DS= 0,073 vs. Tocco: M= - 0,299 DS= 0,091; Peripersonale: M= -0,045 DS= 0,073 vs. Extrapersonale: M= 0.21 DS= 0.093 p=.001).

Per quanto riguarda gli effetti dovuti alle interazioni, vediamo che non risulta significativa l'interazione distanza*gruppo [F(2,72) =0.096 p = .869 η^2=0.002] né l'interazione stimolo*gruppo [F (2,72) = 0.989 p = .327 η^2=0.026], né l'interazione stimolo*distanza [F (2,72) =0.272 p = .691 η^2=0.007], né l'interazione gruppo*stimolo*distanza [F (2,72) =0.850 p = .432 η^2=0.023].

Anche se i dati non hanno mostrato una significatività statistica, vale la pena esplorare l'andamento dell'RSA all'interno dei due gruppi (vedi tabella 5.3.2)

Tabella 5.3.2 La Tabella riporta le medie dell'RSA e le deviazioni standard (SD) ottenute a varie distanze (0 cm,20 cm,70 cm) nelle due diverse condizioni (Non Sociale e Sociale), nei due gruppi.

CONDIZIONE	DISTANZA	GRUPPO	MEDIA	DS	N
NON SOCIALE	0	CT	0.165	0.824	18
		PZ	0.529	1.490	20
	20	CT	-0.058	0.650	18
		PZ	0.021	1.267	20
	70	CT	-0.152	0.686	18
		PZ	-0.209	0.604	20
SOCIALE	0	CT	0.307	0.890	18
		PZ	-0.159	1.172	20
	20	CT	-0.050	0.642	18
		PZ	-0.092	0.921	20
	70	CT	-0.347	0.940	18
		PZ	-0.492	0.702	20

I controlli presentano generalmente un'RSA maggiore nella condizione sociale (Msoc0 = 0.307 Msoc20 = -0.050 Msoc70 = -0.347) rispetto ai pazienti (Msoc0 = -0.159 Msoc20 = -0.092 Msoc70 = -0.492) ed i pazienti mostrano un quadro dell'andamento dell'RSA alquanto particolare, sia nella condizione sociale che in quella non sociale (vedi tabella 5.3.2 e figura 5.3.9).

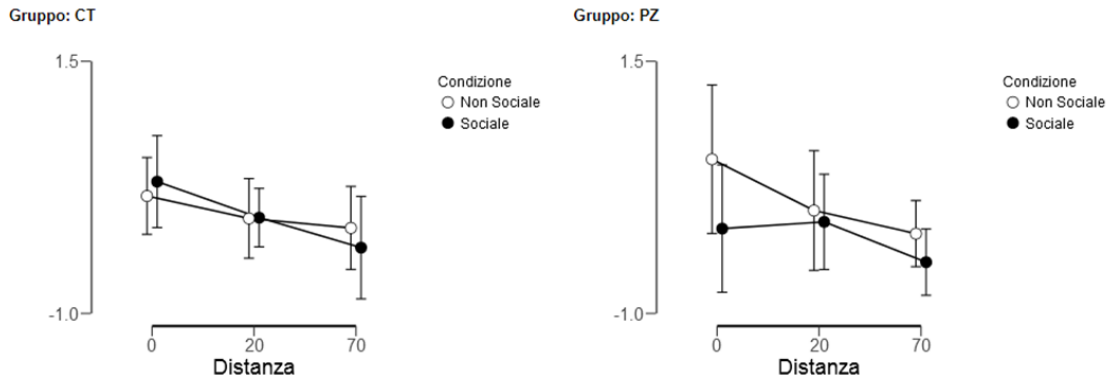

Figura 5.3.9 Grafici raffiguranti la reattività vagale nelle varie condizioni, alle diverse distanze. Il grafico a sinistra rappresenta la reattività vagale del gruppo di controllo, quello a destra quella del gruppo sperimentale. Si nota come i pazienti abbiano un incremento dell'RSA nella situazione di tocco non sociale maggiore rispetto alla condizione sociale e rispetto a quello avuto dai controlli. Nella situazione sociale si nota il diverso pattern dei pazienti, i quali non hanno un incremento graduale come i controlli, ma un incremento nella condizione sociale intermedia (20 cm) seguito da un decremento dell'RSA nella condizione sociale di tocco (0 cm)

Osservando questo andamento abbiamo quindi deciso di verificare se ci fossero delle correlazioni tra l'RSA nelle varie condizioni sociali e non sociali, in entrambi i gruppi.

Nel gruppo di controllo è emersa una correlazione positiva tra la condizione sociale peripersonale di 20 cm e quella di tocco 0 cm (r = .415 p= .043). Una maggiore RSA in preparazione all'interazione fa sì che i soggetti di controllo presentino una maggiore RSA quando questa avviene, quindi che siano meglio predisposti all'interazione.

Il gruppo dei pazienti sembrerebbe essere più predisposto all'interazione con l'oggetto, che a quella con la mano. Vi è infatti una correlazione negativa tra l'RSA nella condizione non sociale di tocco e le due condizioni di interazione sociale, 0cm e 20 cm (nonsoc0soc20: rho= -.417 p= .034; nonsoc0soc0: rho = -.591 p= .004).

7) VAS distanza e gradimento

Per verificare se vi fossero degli effetti della condizione, della distanza o del gruppo sulla valutazione della distanza e del gradimento, sono state condotte due ANOVA separate a misure ripetute, una per lo spazio ed una per il gradimento, con il gruppo (controlli, depressi) come fattore tra i soggetti e la condizione (sociale, non sociale) e la distanza (0 cm, 20 cm, 70 cm) come fattori entro i soggetti.

Per quanto riguarda lo spazio, l'ANOVA non ha rilevato un effetto principale del gruppo [F(1,36 1.253 p = .270 η^2= 0.034 ; Controlli: M= 32.80 DS= 14.29 Pazienti: M= 40.80 DS= 16.34], né un effetto principale della condizione [F(2,720.098 p = .756 η^2=0.00; Condizione sociale: M= 35,64 DS= 13,29 Condizione non sociale: M= 37,96 DS= 17,33].

Anche in questo caso, solo l'effetto principale della distanza [F(2,72= 2.373 p .<.001 η^2=0.353] è risultato significativo. Il post hoc di Tukey ha rilevato come significative le differenze tra la media della condizione di tocco (0 cm) e quella extrapersonale (70 cm) (Tocco: M= 5,93 DS = 14,09 Extrapersonale: M= 79,43 DS= 15,56; p<0,05)e tra la media della condizione di tocco (0 cm) e quella peripersonale (20 cm) (Tocco: M= 5,93 DS = 14,09 Peripersonale: M= 25,05 DS= 16,296; p<0,05).

Non è stato rilevato nessun effetto d'interazione distanza*gruppo [F(2,72 = 0.968 p.333 η^2= 0.017] né alcun effetto d'interazione condizione*gruppo [F(2,72= 1.935 p =.173 η^2= 0.051] né per l'interazione gruppo*condizione*distanza [F(2,72 = 1.015 p = .367 η^2= 0.027]

Tabella 5.3.3 La tabella riporta la media (M), la deviazione standard (DS) e l'errore standard (ES), ottenuti nella valutazione della distanza della mano (MS) e dell'oggetto (OS) a diverse distanze (70 cm,20 cm,0 cm).

CONDIZIONE	GRUPPO	N	M	DS	ES
MS_70	CT	18	69.222	20.610	4.858
	PZ	20	87.650	9.885	2.210
MS_20	CT	18	20.500	10.043	2.367
	PZ	20	28.800	17.881	3.998
MS_0	CT	18	1.111	1.605	0.378
	PZ	20	6.600	19.749	4.416
OS_70	CT	18	73.611	19.853	4.679
	PZ	20	87.250	11.885	2.658
OS_20	CT	18	26.222	18.929	4.462
	PZ	20	24.700	18.333	4.099
OS_0	CT	18	6.167	14.702	3.465
	PZ	20	9.850	20.319	4.544

Anche se non in modo significativo, (vedi tabella 5.3.3), si nota, tuttavia, che il gruppo sperimentale valuta comunque come più distante la mano (MS = distanza della mano) in tutte e tre le distanze proposte (MS_70pz = 87.65, MS_70ct = 69,22; MS_20pz = 28.8, MS_20ct = 20,5; MS_0pz =6,0; MS_0ct = 1,11), perfino in quella di tocco (MS_0pz =6,0; MS_0ct = 1,11), dove i pazienti mostrano una maggiore variabilità nella stima della distanza rispetto ai controlli (DSpz = 19,749; DSct = 1,605).

.

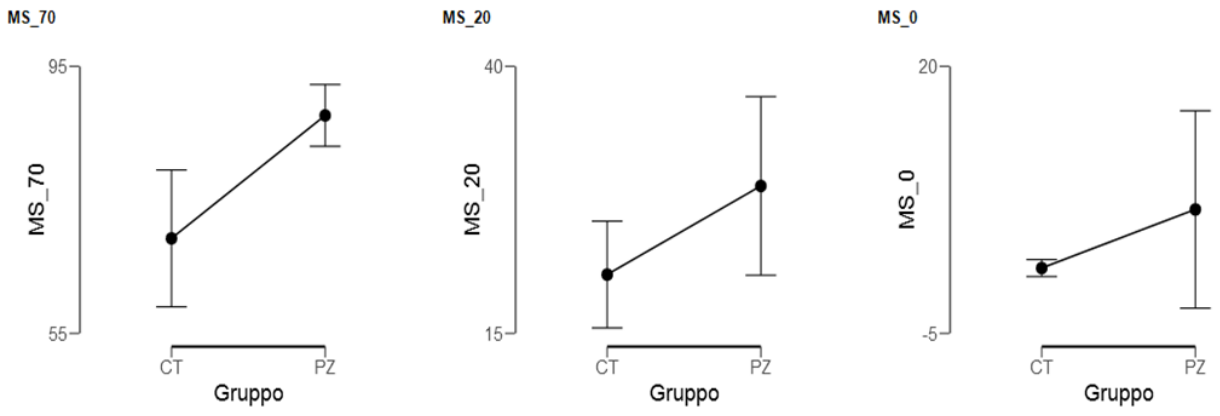

Figura 5.3.10 Grafici raffiguranti le medie della valutazione della distanza, nei due gruppi, alle diverse distanze (70,20,0) della condizione sociale (MS = valutazione della distanza della mano) – si nota come la distanza media valutata dai pazienti è maggiore in tutte le condizioni e che nella condizione di tocco la valutazione della distanza varia notevolmente di più nei pazienti, rispetto ai controlli.

Per quanto riguarda l'ANOVA delle Vas relative al gradimento della distanza sperimentata, non è risultato alcun effetto principale né del gruppo [F(1,36) = 2.179 p.149 η^2= 0.057; Controlli: M=44,09 DS=33,52 Pazienti: M=41,756 DS=30,63], né della condizione [F(2,72) = 0.161 p.691 η^2= 0.004; Sociale: M=44,14 DS=33,36 Non Sociale: M=41,71 DS=30,797] né della distanza [F(2,72) = 0.129 p.879 η^2= 0.004; Extrapersonale: M= 48,45 DS=33,92 Peripersonale: M=37,22 DS=25,12 Tocco: M=43,11 DS=37,19].

Non è risultato significativo nemmeno alcun effetto di interazione gruppo*distanza [F(1,36) == 0.557 p.575 η^2= 0.015], gruppo*condizione (F= 0.096 p.758 η^2= 0.003 gdl= 1), gruppo*condizione*distanza (F= 0.757 p.454 η^2= 0.019 gdl= 1.71).

5.4 DISCUSSIONE

Lo scopo principale di questo studio è stato quello di investigare la regolazione autonomica durante l'interazione sociale in uno spazio di integrazione multisensoriale. Inoltre si è voluto anche verificare se la sensibilità enterocettiva possa modulare la regolazione autonomica durante le interazioni sociali, differentemente in pazienti con Disturbo Depressivo Maggiore rispetto a controlli sani. In questo studio si è data centralità ad una componente importante dell'interazione sociale: lo spazio.

Per perseguire tale scopo, i partecipanti sono stati sottoposti ad un compito di interazione sociale "affiliativa", con stimoli sociali (mano) e non sociali (oggetto). I partecipanti dovevano valutare anche la distanza percepita dei suddetti stimoli e il gradimento di tale distanza. I pazienti sono stati sottoposti anche ad un compito di percezione dei battiti cardiaci per indagarne l'accuratezza enterocettiva.

Prima di tutto, le scale psicometriche somministrate hanno evidenziato come i depressi presentino più difficoltà nel descrivere ed identificare le proprie emozioni, nonché più alti livelli di stress nelle situazioni interpersonali ed una maggiore ansia di stato. Questo è perfettamente concorde con i dati, anche fisiologici, presenti in letteratura. I pazienti depressi presenterebbero una regolazione emotiva carente e riportano un numero maggiore di eventi interpersonali stressanti (Eberhart & Hammen, 2009; Hamilton et al., 2013; Safford, Alloy, Abramson, & Crossfield, 2007; Hamilton e Alloy, 2017). A livello fisiologico essi mostrano anche un più alto livello di cortisolo nel sangue e di CRH nel liquido periacqueduttale (Merali et al., 2004; MacMaster et al. , 2006; Belmaker et al., 2008.),

Come d'aspettativa, sono emersi risultati importanti sull'RSA e l'IAc. L'RSA a riposo (baseline e recovery) e l'IAc sono risultate generalmente più alte nei controlli, rispetto ai pazienti. Questo è in linea con quanto mostrato da studi in letteratura (M.Yaptangco et al. 2015; Dunn et al., 2007). Questo risultato spiega in parte le difficoltà di questi pazienti (menzionate nei primi capitoli di questa tesi) nell'instaurare relazioni sociali, e la scarsa e appiattita regolazione emotiva. Un risultato interessante, infatti, emerge anche analizzando il rapporto tra le due, nel campione di controllo. Come in Ferri et al., (2013) e in Ambrosecchia et al., (2017) questo studio ha dimostrato una correlazione positiva tra RSA a riposo ed IAc, mostrando come un acuto senso della condizione fisiologica del proprio corpo (Craig, 2003) sia strettamente associato ad una migliore disposizione alle interazioni sociali. L'assenza di questa relazione nei pazienti MDD, insieme ad una più bassa sensibilità enterocettiva, mette in evidenza il possibile ruolo di queste due componenti nel mantenimento del disturbo.

Un ulteriore dato interessante messo in luce da questo studio, è rappresentato dalla correlazione negativa tra RSA a riposo ed ansia di tratto (scala Hamilton Ansia, 1959, 1960), ma non tra tono vagale ed ansia di stato (scala STAI stato, Spielberger, Gorsuch, Lushene,1970). Purtroppo, per motivi organizzativi non è stato possibile somministrare l'Hamilton al gruppo di controllo, ma vale la pena approfondire le indagini su questo risultato, poiché evidenzia il possibile ruolo dell'ansia di tratto, e non di stato, nel determinare un cambiamento nel tempo, relativo all'azione del vago sul cuore, determinando una bassa variabilità dell'attività cardiaca che tende quindi a cronicizzarsi.

Riguardo al compito di interazione sociale nello spazio di integrazione multisensoriale, non sono emerse differenze significative nella regolazione autonomica alle diverse distanze sociali tra i due gruppi. Tuttavia, possiamo fare alcune osservazioni degne di interesse: sebbene non siano stati riscontrati effetti di interazione o altri effetti principali oltre alla distanza, si osserva che in tutte e tre le condizioni sociali l'RSA dei pazienti è più bassa. Inoltre, l'andamento dell'RSA dei pazienti durante le varie condizioni sembrerebbe far intuire che i soggetti del campione sperimentale si preparino meglio all'interazione con l'oggetto, rispetto a quella con la mano. Questo dato è confermato dal fatto che al contatto con la mano vi è addirittura un ritiro vagale rispetto all'interazione con l'oggetto, sebbene, come abbiamo visto, non significativo. Per quanto riguarda i giudizi di valutazione di distanza della mano e dell'oggetto, è interessante notare come i pazienti mostrino una tendenza, anche se non significativa, a percepire più distante la mano rispetto ai controlli, a tutte le distanze proposte. In particolare, ciò è evidente nella situazione di contatto con la mano, dove i pazienti presentano anche un maggior grado di eterogeneità nelle risposte (determinata dalla loro alta variabilità) sulla stima della distanza, a differenza dei controlli che hanno invece dato risposte più concordi. Tale differenza non raggiunge la soglia della significatività, sottolineando che in questo tipo di pazienti, con assenza di tratti psicotici (questi costituivano un criterio di esclusione nel nostro studio) non siano presenti distorsioni particolari nella percezione dei confini del proprio sé corporeo.

Per quanto riguarda il gradimento delle distanze, non è emerso alcun risultato significativo, rilevando che l'interazione con stimoli sociali e non sociali alle varie distanze è stata gradita allo stesso modo sia dai controlli che dai pazienti. Questo potrebbe suggerire una prima limitazione di questo studio, sollevando una possibile inefficacia del tocco affettivo somministrato.

Un'altra limitazione, è costituita dall'esiguità del campione rispetto al campionamento previsto per le variabili considerate. Questo potrebbe aver avuto un peso sulla significatività statistica dei dati. Infine, per motivi tecnici non è stato possibile ottenere da tutti la compilazione di tutte le scale (l'Hamilton, come anche l'ATQ per il temperamento sono stati ottenuti solo da un gruppo). Ciò ci

ha impedito di avere un quadro più completo. A questo studio va, però, il merito di aver preso in considerazione le componenti autonomiche ed enterocettive e il loro ruolo nel disturbo depressivo maggiore. Futuri studi sarebbero utili per approfondire tale ruolo nell'insorgenza o nel mantenimento dei disturbi dell'umore. Per i futuri studi, sarebbe anche interessante indagare questi parametri in una condizione ecologica durante l'uso di strategie di regolazione emotiva, e valutare come e con quanta flessibilità il tono vagale possa rispondere al cambiare della natura dell'interazione interpersonale.

BIBLIOGRAFIA

Adolphs R. Trust in the brain. Nature Neuroscience (2002);5:192–193.

Agelink, M. W., Majewski, T., Wurthmann, C. M. D. P., Lukas, K., Ullrich, H., Linka, T., & Klieser, E. (2001). Effects of newer atypical antipsychotics on autonomic neurocardiac function: a comparison between amisulpride, olanzapine, sertindole, and clozapine. Journal of clinical psychopharmacology, 21(1), 8-13.

Aldao, A., Nolen-Hoeksema, S., & Schweizer, S. (2010). Emotion-regulation strategies across psychopathology: A meta-analytic review. Clinical Psychology Review, 30, 217–237.

Allen JJ, Chambers AS, Towers DN (2007) The many metrics of cardiac chronotropy: a pragmatic primer and a brief comparison of metrics. Biol Psychol 74: 243–262. Available: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17070982.

American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®). American Psychiatric Pub.Andreoli V., Cassano GB., Rossi R.(a cura di), DSM-IV. Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali, Milano, Elsevier, 2ª ed: 2002.

Appelhans, B. M., & Luecken, L. J. (2008). Heart rate variability and pain: Associations of two interrelated homeostatic processes. Biological Psychology, 77, 174–182.doi:10.1016/j.biopsycho.2007.10.004

Averill, J.R., (1982). Anger and Aggression. An Essay on Emotion. Springer-Verlag, New York

Bagby, R. M., Parker, J. D., & Taylor, G. J. (1994). The twenty-item Toronto Alexithymia Scale—I. Item selection and cross-validation of the factor structure. Journal of psychosomatic research, 38(1), 23-32.

Bar, K. J., Berger, S., Metzner, M., Boettger, M. K., Schulz, S., Ramachandraiah, C. T., Sauer, H. (2010). Autonomic dysfunction in unaffected first-degree relatives of patients suffering from schizophrenia.Schizophr Bull, 36(5), 1050–1058. doi:sbp024 [pii] 10.1093/schbul/sbp024

Beauchaine, T. (2001). Vagal tone, development, and Gray's motivational theory: Toward an integrated model of autonomic nervous system functioning in psychopathology. Development and Psychopathology, 13(2), 183–214.

Beauchaine, T. P., Gatzke-Kopp, L. M., & Mead, H. K. (2007). Polyvagal theory and developmental psychopathology: Emotion dysregulation and conduct problems from preschool to adolescence. Biological Psychology, 74, 174–184.

Belmaker, R. H., & Agam, G. (2008). Major depressive disorder. New England Journal of Medicine, 358(1), 55-68.

Benarroch EE (2010) The Central Autonomic Network: Functional Organization, Dysfunction, and Perspective. Volume 68, Issue 10, October 1993, Pages 988-1001.

Benazzi, F., & Akiskal, H. (2005). Irritable-hostile depression: Further validation as a bipolar depressive mixed state. Journal of Affective Disorders, 84(2–3), 197–207. doi: 10.1016/j.jad.2004.07.006

Berntson, G. G., Bigger, J. T. Jr., Eckberg, D. L., Grossman, P., Kaufmann, P. G., Malik, M., Nagaraja, H. N., Porges, S. W., Saul, J. P., Stone, P. H., & van der Molen, M. W. (1997). Heart rate variability: Origins, methods, and interpretive caveats. Psychophysiology, 34, 623–648.

Berntson, G. G., Cacioppo, J. T., and Grossman, P. (2007). Whither vagal tone. Biol. Psychol. 74, 295–300. doi: 10.1016/j.biopsycho.2006.08.006

Blagden, C., & Craske, M. G. (1996). Active and passive distraction and rumination:A replication in anxious mood. Journal ofAnxiety Disorders, 10, 243–252.

Bobadilla, L., Wampler, M., & Taylor, J. (2012). Proactive and reactive aggression are associated with different physiological and personality profiles. Journal of Social and Clinical Psychology, 31, 458–487.

Bonn.a.no, G.A., Goorin, L., Coifman, K.G., (2008). Sadness and grief. In: Lewis, M., Haviland-Jones, J.M., Feldman Barrett, L. (Eds.), Handbook of Emotions. Guilford Press, New York, pp. 797–810.

Brosschot, J. F., & Thayer, J. F. (1998). Anger inhibition, cardiovascular recovery, and vagal function: A model of the link between hostility and cardiovascular disease. Annals of Behavioral Medicine, 20(4), 326-332.

Brosschot, J. F., Gerin, W., & Thayer, J. F. (2006). The perseverative cognition hypothesis: a review of worry, prolonged stress-related physiological activation, and health. J o ur n al o f Ps yc ho s om a ti c Research, 60(2), 113–124. doi:10.1016/j.jpsychores.2005.06.074.

Brosschot, J. F., Van Dijk, E., & Thayer, J. F. (2007). Daily worry is related to low heart rate variability during waking and the subsequent nocturnal sleep period. International Journal of Psychophysiology: Official Journal of the International Organization of Psychophysiology, 63(1), 39–47.

Brown, T. A., Di Nardo, P. A., and Barlow, D. H. (1994). Anxiety Disorders Interview Schedule for DSM-IV (ADIS-IV). San Antonio, Tx: Graywind Publications Incorporated.

Brown ES, Varghese FP, McEwen BS. (2004)Association of depression with medical illness: does cortisol play a role? Biol Psychiatry;55:1-9

Burcusa, S. L., & Iacono, W. G. (2007). Risk for recurrence in depression. Clinical Psychological Review, 27, 959–985.doi:10.1016/j.cpr.2007.02.005

Burke HM, Davis MC, Otte C, Mohr DC. (2005) Depression and cortisol responses to psychological stress: a meta-analysis. Psychoneuroendocrinology;30:846-56.

Butler, E. A., Egloff, B., Wilhelm, F. H., Smith, N. C., Erickson, E. A., & Gross, J. J. (2003). The social consequences of expressive suppression.Emotion, 3, 48–67.

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

Carney RM, Freedland KE, Veith RC (2005). Depression, the autonomic nervous system, and coronary heart disease. Psychosom Med;67:S29 Y33.

Carroll BJ, Cassidy F, Naftolowitz D, et al. (2007) Pathophysiology of hypercortisolism in depression. Acta Psychiatr Scand Suppl;433:90-103.

Carter CS (1998). Neuroendocrine perspectives on social attachment and love. Psychoneuroendocrinology;23:779–818. [PubMed: 9924738]

Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, et al.(2003) Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTTgene. Science;301:386-9

Chambers, A. S., & Allen, J. J. (2007). Sex differences in cardiac vagal control in a depressed sample: implications for differential cardiovascular mortality. Biological psychology, 75(1), 32-36.

Chang, H. A., Chang, C. C., Chen, C. L., Kuo, T. B. J., Lu, R. B., & Huang, S. Y. (2012). Major depression is associated with cardiac autonomic dysregulation. Acta Neuropsychiatrica, 24(6), 318–327.

Cima, M., & Raine, A. (2009). Distinct characteristics of psychopathy relate to different subtypes of aggression. Personality and Individual Differences, 47, 835–840.

Clark, L. A., & Watson, D. (1991). Tripartite model of anxiety and depression: Psychometric evidence and taxonomic implications. Journal of Abnormal Psychology, 100(3), 316–336.

Cohen H, Kotler M, Matar MA, Kaplan Z, Miodownik H, Cassuto Y. (1997) Power spectral analysis of heart rate variability in posttraumatic stress disorder patients. Biol Psychiatry;41:627 Y9.

Cohen H, Matar MA, Kaplan Z, Kotler M. (1999) Power spectral analysis of heart rate variability in psychiatry. Psychother Psychosom;68:59 Y66.

Cohen, H., Loewenthal, U., Matar, M., & Kotler, M. (2001). Association of autonomic dysfunction and clozapine. The British Journal of Psychiatry, 179(2), 167-171.

Cornelius, R. R. (1997). Toward a new understanding of weeping and catharsis? In A. J. J. M. Vingerhoets, F. J. van Bussel, & A. J. W. Boelhouwer (Eds.) The (non)expression of emotions in health and disease (pp. 30–32). Tilburg, The Netherland: Tilburg University Press.

Corr, P. J. (2002). J. A. Gray's reinforcement sensitivity theory: Tests of the joint subsystems hypothesis of anxiety and impulsivity Personality and Individual Differences, 33(4), 511–532.

Craig AD.(2005) Forebrain emotional asymmetry: A neuroanatomical basis? Trends in Cognitive Sciences ;9:566–571. [PubMed: 16275155].

Craig AD (2004) Human feelings: why are some more aware than others? Trends in cognitive sciences 8: 239–241. Available: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15165543.

Craig AD (2002) How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. Nat Rev Neurosci 3: 655–666. Available: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12154366

Crocker, L. D., Heller, W., Warren, S. L., O'Hare, A. J., Infantolino, Z. P., & Miller, G. A. (2013). Relationships among cognition, emotion, and motivation: Implications for intervention and neuroplasticity in psychopathology. Frontiers in Human Neuroscience, 7, 261.

Cujpers, P., Smit, F., (2002). Excess mortality in depression: a meta-analysis of community studies. Journal of Affective Disorders 72, 227–236.

Curran, S. L., Andrykowski, M. A., & Studts, J. L. (1995). Short form of the Profile of Mood States (POMS-SF): Psychometric information. Psychological Assessment, 7(1), 80–83. doi: 10.1037/1040-3590.7.1.80

Cyranowski, J. M., Hofkens, T. L., Swartz, H. A., Salomon, K., & Gianaros, P. J. (2011). Cardiac vagal control in non-medicated depressed women and non-depressed controls: impact of depression status, lifetime trauma history and respiratory factors. Psychosomatic medicine, 73(4), 336.

Davis MH. (1980). A multidimensional approach to individual differences in empathy. JSAS:Catalog of Selected Documents in Psychology. 10(85).

Depue, R. A., Krauss, S., & Spoont, M. R. (1987). A two-dimensional threshold model of seasonal bipolar affective disorder. In D. Magnusson & A. Ohman (Eds.), Psychopathology: An interactional perspective (pp. 95–123). New York: Academic Press.

Diamond, L.M., Hicks, A.M., (2005). Attachment style, current relationship security, and negative emotions: the mediating role of physiological regulation. Journal of Social and Personal Relationships 22, 499–518.

Diamond, L. M., & Cribbet, M. R. (2013). Links between adolescent sympathetic and parasympathetic nervous system functioning and interpersonal behavior over time.International Journal of Psychophysiology, 88, 339–348.doi:10.1016/j.ijpsycho.2012.08.008

Diamond, A. E., & Fisher, A. J. (2017). Comparative Autonomic Responses to Diagnostic Interviewing between Individuals with GAD, MDD, SAD and Healthy Controls. Frontiers in human neuroscience, 10, 677.

Dickson, J. M., & MacLeod, A. K. (2004). Approach and avoidance goals and plans: Their relationship to anxiety and depression. Cognitive Therap y and Research, 28(3), 415–432.

Dietrich, A., Riese, H., Sondeijker, F. E. P. L., Greaves-Lord, K., van Roon, A. M., Ormel, J., et al. (2007). Internalizing and externalizing problems and autonomic function. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 46, 3.

Dodge, K. A. (1991). The structure and function of reactive and proactive aggression. In D. J. Pepler & K. H. Rubin (Eds.), The development and treatment of childhood aggression (pp. 201–218). Hillsdale, NJ:Erlbaum.

Donaldson, C., & Lam, D. (2004). Rumination, mood and social problem-solving in major depression. Psychological Medicine ,34(7), 1309–1318. doi:10.1017/S0033291704001904.

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

Dunn BD, Galton HC, Morgan R, Evans D, Oliver C, et al. (2010) Listening to your heart. How interoception shapes emotion experience and intuitive decision making. Psychological science 21: 1835–1844. Available: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21106893. Accessed 30 May 2013.

Dywan, J., Mathewson, K., Choma, B. L., Rosenfeld, B., & Segalowitz, S. (2008). Autonomic and electrophysiological correlates of emotional intensity in older and younger adults. Psychophysiology, 45, 389–397.

Eberhart, N. K., & Hammen, C. L. (2009). Interpersonal predictors of stress generation. Personality and Social Psychology Bulletin, 35, 544–556. doi:10.1177/0146167208329857

Efran, J. S., & Spangler, T. J. (1979). Why grown-ups cry: A two factor theory and evidence from The Miracle Worker. Motivation and Emotion, 3, 63–72.

Ehlers, A., & Breuer, P. (1996). How good are patients with panic disorder at perceiving their heartbeats? Biological Psychology, 42,165–182.

Ehring, T., Tuschen-Caffier, B., Schnulle, J., Fischer, S., & Gross, J. J. (2010). Emotion regulation and vulnerability to depression: Spontaneous versus instructed use of emotion suppression and reappraisal. Emotion, 10, 563–572.

Ellis, A. J., Shumake, J., & Beevers, C. G. (2016). The effects of respiratory sinus arrhythmia on anger reactivity and persistence in major depression. Psychophysiology, 53(10), 1587-1599.

Fabes, R. A., & Eisenberg, N. (1997). Regulatory control and adults' stress-related responses to daily life events. Journal of Personality and Social Psychology, 73,1107–1117

Ferri F, Chiarelli AM, Merla A, Gallese V, Costantini M (2013) The body beyond the body: expectation of a sensory event is enough to induce ownership over a fake hand. Proceedings Biological sciences / The Royal Society 280:20131140. Available: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23804622.

First M.B., Gibbon M. and Williams J.B.W. Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis-I Disorders, research version, Patient Edition (SCID-I/P-RV) [Report] / Biometrics Research Department ; State Psychiatric Institute. - New York : [s.n.], 2002. - web site http://www.scid4.org (Italian translation by Perrone, R.)

Fisher, A. J., Granger, D. A., and Newman, M. G. (2010). Sympathetic arousal moderates self-reported physiological arousal symptoms at baseline and physiological flexibility in response to a stressor in generalized anxiety disorder.Biol. Psychol. 83, 191–200. doi:10.1016/j.biopsycho.2009.12.007

Fisher, A. J., and Newman, M. G. (2016). Reductions in the diurnal rigidity of anxiety predict treatment outcome in cognitive behavioral therapy for generalized anxiety disorder. Behav. Res. Ther. 79, 46–55. doi: 10.1016/j.brat.2016.02.006

Fletcher, K., Parker, G., & Manicavasagar, V. (2013). Behavioral Activation System (BAS) differences in bipolar I and II disorder. Journal of Affective Disorders, 151(1), 121–128.

Frick, P. J., Cornell, A. H., Barry, C. T., Bodin, S. D., & Dane, H. E. (2003). Callous-unemotional traits and conduct problems in the prediction of conduct problem severity, aggression, and self-report of delinquency. Journal of Abnormal Child Psychology, 31, 457–470.

Friedman, B. H., & Thayer, J. F. (1998). Autonomic balance revisited: panic anxiety and heart rate variability. Journal of psychosomatic research, 44(1), 133-151.

Friedman, B. H. (2007). An autonomic flexibility-neurovisceral integration model of anxiety and cardiac vagal tone. Biol. Psychol. 74, 185–199. doi: 10.1016/j.biopsycho.2005.08.009

Frijda, N. H. (1988). The laws of emotion. American psychologist, 43(5), 349.

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

Gao, Y., Tuvblad, C., Schell, A., Baker, L., & Raine, A. (2015). Skin conductance fear conditioning impairments and aggression: A longitudinal study. Psychophysiology, 52, 288–295.

Geisler, F.C.M., Vennewald, N., Kubiak, T., Weber, H., (2010). The impact of heart rate variability on subjective well-being is mediated by emotion regulation.Personality and Individual Differences 49, 723–728.

Geisler, F. C., Kubiak, T., Siewert, K., & Weber, H. (2013). Cardiac vagal tone is associated with social engagement and self-regulation. Biological psychology, 93(2), 279-286.

Gerin, W., Davidson, K. W., Christenfeld,N.J., Goyal,T., & Schwartz, J.E. (2006). The role of angry rumination and distraction in blood pressure recovery from emotional arousal. Psychosomatic Medicine,68(1), 64–72. doi:10.1097/01.psy.0000195747.12404.aa.

Gill, K. L., & Calkins, S. D. (2003). Do aggressive/destructive toddlers lack concern for others? Behavioral and physiological indicators of empathic responding in 2-year-old children. Development and Psychopathology, 15, 55–71.

Gottman, J. M., & Levenson, R. W. (1988). A valid measure for obtaining self-report of affect. Journal of Consulting and Clinical Psychology, 53, 151–160.

Graziano PA, Keane SP, Calkins SD (2007) Cardiac vagal regulation and early peer status. Child Dev 78: 264–278. Available: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17328704.

Gray, J. A., & McNaughton, N. (2000). The neuropsychology of anxiety: An enquiry into the functions of the septo-hippocampal system. New York: Oxford University Press.

Green BL. Trauma history questionnaire. In: Stamm BH, Varra EM, editors. Measurement of Stress, Trauma and Adaptation. Lutherville, MD:Sidran; (1995).

Gross, J. J., Frederickson, B. L., & Levenson, R. W. (1994). The psychophysiology of crying. Psychophysiology, 31, 460–468.

Gross, J.J., (1998). The emerging field of emotion regulation: an integrative review. Review of General Psychology 2, 271–299.

Gross, J. J. (1998b). Antecedent- and response-focused emotion regulation: Divergent consequences for experience, expression, and physiology. Journal of Personality and Social Psychology, 74, 224–237.

Gross, J. J. (2002). Emotion regulation: Affective, cognitive, and social consequences.Psychophysiology, 39, 281–291.

Gross, J. J., & John, O. P. (2003). Individual differences in two emotion regulation processes: Implications for affect, relationships, and wellbeing. Journal of Personality and Social Psychology, 85, 348–362.

Gross, J.J., Thompson, R.A., (2007). Emotion regulation: conceptual foundations. In: Gross, J.J. (Ed.), Handbook of Emotion Regulation. Guilford Press, New York, NY,US, pp. 3–24.

Haber, M.G., Cohen, J.L., Lucas, T., Baltes, B.B., (2007). The relationship between self-reported received and perceived social support: a meta-analytic review. American Journal of Community Psychology 39, 133–144.

Haidt, J. (2001). The emotional dog and its rational tail: A social intuitionist approach to moral judgment. Psychological Review, 108, 814–834.

Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry, 23(1), 56.

Hamilton, J. L., Stange, J. P., Shapero, B. G., Connolly, S. L.,Abramson, L. Y., & Alloy, L. B. (2013). Cognitive vulnerabilities as predictors of stress generation in early adolescence:Pathway to depressive symptoms. Journal of Abnormal Child Psychology, 41, 1027–1039. doi:10.1007/s10802-013-9742-z

Hamilton, J. L., & Alloy, L. B. (2016). Atypical reactivity of heart rate variability to stress and depression across development: Systematic review of the literature and directions for future research. Clinical Psychology Review, 50, 67–79.

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

Hammen, C. (1991). Generation of stress in the course of unipolar depression. Journal of Abnormal Psychology, 100,555–561.

Hansen, A. L., Johnsen, B. H., & Thayer, J. F. (2003). Vagal influence on working memory and attention. International Journal of Psychophysiology, 48, 263–274.

Heim C, Newport DJ, Mletzko T, Miller AH, Nemeroff CB (2008). The link between childhood trauma and depression: insights from HPA axis studies in humans. Psychoneuroendocrinology;33:693 Y710.

Helsinki (2014) General Assembly of the World Medical Association.World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. The Journal of the American College of Dentists, 81(3), 14.

Henry, B. L., Minassian, A., Paulus, M. P., Geyer, M. A., & Perry, W. (2010). Heart rate variability in bipolar mania and schizophrenia. Journal of psychiatric research, 44(3), 168-176.

Herbert BM, Pollatos O, Schandry R (2007) Interoceptive sensitivity and emotion processing: an EEG study. Int J Psychophysiol 65: 214–227. Available:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17543405.

Herbert BM, Pollatos O (2012) The Body in the Mind: On the Relationship Between Interoception and Embodiment. Top Cogn Sci. Available: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22389201.

Hoehn-Saric, R., and McLeod, D. R. (2000). Anxiety and arousal: physiological changes and their perception. J. Affect. Disord. 61, 217–224. doi: 10.1016/s0165-0327(00)00339-6

Hoehn-Saric, R., McLeod, D. R., Funderburk, F., and Kowalski, P. (2004). Somatic symptoms and physiologic responses in generalized anxiety disorder and panic disorder: an ambulatory monitor study. Arch. Gen. Psychiatry 61, 913–921.doi: 10.1001/archpsyc.61.9.913

Hofer MA (1970). Cardiac respiratory function during sudden prolonged immobility in wild rodents. Psychosomatic Medicine;32:633–647. [PubMed: 5530023]

Hofmann, S. G., Schulz, S. M., Heering, S., Muench, F., & Bufka, L. F. (2010). Psychophysiological correlates of generalized anxiety disorder with or without comorbid depression. International Journal of Psychophysiology : Official Journal of the International Organization of Psychophysiology, 78(1), 35–41.

Hollenberg, M., & Haight, T. (2004). Depression decreases cardiorespiratory fitness in older women. Journal of Clinical Epidemiology, 56,1111–1117.

Holmans P, Weissman MM, Zubenko GS, et al. (2007) Genetics of recurrent early-onset major depression (GenRED): final genome scan report. Am J Psychiatry;164:248-58.

Hubbard, J. A., Smithmyer, C. M., Ramsden, S. R., Parker, E. H.,Flanagan, K. D., Dearing, K. F., . . . Simons, R. F. (2002). Observational, physiological, and self–report measures of children's anger: Relations to reactive versus proactive aggression. Child Development, 73,1101–1118

Hundt, N. E., Nelson-Gray, R. O., Kimbrel, N., Mitchell, J. T., & Kwapil, T. R. (2007). The interaction of reinforcement sensitivity and life events in the prediction of anhedonic depression and mixed anxiety-depression symptoms. Personality and Individual Differences, 43(5), 1001–1012.

Insel TR, Young LJ. (2001)The neurobiology of attachment. Nature Reviews Neuroscience;2:129–136.

Jennings, J. R., Kamarck, T., Stewart, C., Eddy, M., & Johnson, O.(1992). Alternate cardiovascular baseline assessment techniques: Vanilla or resting baseline. Psychophysiology, 29, 742–750.

Johnson, S. L., Turner, R. J., & Iwata, N. (2003). BIS/BAS levels and psychiatric disorder: An epidemiological study. Psychopathology, 25(1), 25–36.

Johnson, S. L., Edge, M. D., Holmes, M. K., & Carver, C. S. (2012). The behavioral activation system and mania. Annual Review of Clinical Psychology, 8, 243–267.

Joormann, J., Siemer, M., & Gotlib, I. H. (2007). Mood regulation in depression: Differential effects of distraction and recall of happy memories on sad mood. Journal of Abnormal Psychology, 116, 484–490.

Judd, L. L., Schettler, P. J., Coryell, W., Akiskal, H. S., & Fiedorowicz, J.G. (2013). Overt irritability/anger in unipolar major depressive episodes: Past and current characteristics and implications for long-term course. JAMA Psychiatry, 70(11), 1171–1180.

Kagan, J. (1989). Temperamental contributions to social behavior. American Psychologist, 44, 668–674.

Karavidas, M. K., Lehrer, P. M., Vaschillo, E., Vaschillo, B., Marin, H., Buyske, S., & Hassett, A. (2007). Preliminary results of an open label study of heart rate variability biofeedback for the treatment of major depression. Applied Psychophysiology and Biofeedback, 32(1), 19–30

Kelly, M. M., Tyrka, A. R., Anderson, G. M., Price, L. H., & Carpenter, L. L. (2008). Sex differences in emotional and physiological responses to the Trier Social Stress Test.Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry,39, 87–98.

Keltikangas-Ja¨rvinen, L., & Heponiemi, T. (2004). Vital exhaustion,temperament, and cardiac reactivity in task-induced stress. Biological Psychology, 65, 121–135.

Kemp, A. H., Quintana, D. S., Gray, M. A., Felmingham, K. L., Brown, K., & Gatt, J. M. (2010). Impact of depression and antidepressant treatment on heart rate variability: a review and meta-analysis. Biological psychiatry, 67(11), 1067-1074.

Kendler, K. S., Karkowski, L. M., & Prescott, C. A. (1999).Causal relationship between stressful life events and the onset of major depression. American Journal of Psychiatry, 156, 837–841.

Key, B. L., Campbell, T. S., Bacon, S. L., & Gerin, W. (2008). The influence of trait and state rumination on cardiovascular recovery from a negative emotional stressor. Jo ur na l o f B eh av io ra l M ed ici ne , 31(3), 237–248. doi:10.1007/s10865-008-9152-9.

Keyes, C.L.M., (1998). Social well-being. Social Psychology Quarterly 61, 121–140.

Keyes, C.L.M., (2006). Subjective well-being in mental health and human development research worldwide: an introduction. Social Indicators Research 77, 1–10.

Kreibig, S. D. (2010). Autonomic nervous system activity in emotion: A review. Biological Psychology. Special Issue: The Biopsychology ofEmotion: Current Theoretical and Empirical Perspectives, 84, 394–421.

Kudielka, B. M., Buske-Kirschbaum, A., Hellhammer, D. H.,& Kirschbaum, C. (2004). Differential heart rate reactivity and recovery after psychosocial stress (TSST) in healthy children, younger adults, and elderly adults: The impact of age and gender. International Journal of Behavior Medicine, 11, 116–121.

Lampert, R., Ickovics, J. R., Viscoli, C. J., Horwitz, R. I., & Lee, F. A. (2003). Effects of propranolol on recovery of heart rate variability following acute myocardial infarction and relation to outcome in the Beta-Blocker Heart Attack Trial. The American journal of cardiology, 91(2), 137-142.

Leckman JF, Grice DE, Boardman J, Zhang H, Vitale A, Bondi C, Alsobrook J, Peterson BS, Cohen DJ,Rasmussen SA, Goodman WK, McDougle CJ, Pauls DL. (1997) Symptoms of obsessive-compulsive disorder. American Journal of Psychiatry;154:911–917. [PubMed: 9210740]

Lee R, Geracioti TD Jr, Kasckow JW, Coccaro EF. (2005) Childhood trauma and personality disorder: positive correlation with adult CSF corticotropin-releasing factor concentrations. Am J Psychiatry;162:995-7.

LeMoult, J., Yoon, K. L., & Joormann, J. (2016). Rumination and cognitive distraction in major depressive disorder: An examination of respiratory sinus arrhythmia. Journal of psychopathology and behavioral assessment, 38(1), 20-29.

Lesch KP, Bengel D, Heils A, et al. (1996) Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. Science;274:1527-31.

Lespérance F, Frasure-Smith N, Koszycki D, et al. (2007) Effects of citalopram and interpersonal psychotherapy on depression in patients with coronary artery disease: the Canadian Cardiac Randomized Evaluation of Antidepressant and Psychotherapy Efficacy (CREATE) trial. JAMA;297:367-79. [Erratum, JAMA 2007;298:40.]

Lichstein, P. R. (1990). The Medical Interview. Clinical Methods: The History,Physical and Laboratory Examinations. London: Butterworths.

Liew, J., Eisenberg, N., Spinrad, T. L., Eggum, N. D., Haugen, R. G.,Kupfer, A., .Baham, M. E. (2011). Physiological regulation and fearfulness as predictors of young children's empathy-related reactions. Social Development, 20, 111–134.

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

Lin, H. P., Lin, H. Y., Lin, W. L., & Huang, A. C. W. (2011). Effects of stress, depression, and their interaction on heart rate, skin conductance, finger temperature, and respiratory rate: Sympathetic–parasympathetic hypothesis of stress and depression. Journal of Clinical Psychology, 67(10), 1080–1091.

Lloyd DM (2009) The space between us: a neurophilosophical framework for the investigation of human interpersonal space. Neurosci Biobehav Rev 33: 297–304. Available:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18926850.

Lonstein JS, Stern JM. (1998) Site and behavioral specificity of periaqueductal gray lesions on postpartum sexual, maternal, and aggressive behaviors in rats. Brain Research;804:21–35. [PubMed:9729249]

Lotufo, P. A., Valiengo, L., Benseñor, I. M., & Brunoni, A. R. (2012). A systematic review and meta-analysis of heart rate variability in epilepsy and antiepileptic drugs. Epilepsia, 53(2), 272-282.

Lundberg, U., & Frankenhaeuser, M. (1980). Pituitary-adrenal and sympathetic-adrenal correlates of distress and effort. Jou rnal of P s y c h o s o m a t i c R e s e a rc h , 2 4(3), 125–130. doi:10.1016/0022-3999(80)90033-1.

Lupien SJ, McEwen BS, Gunnar MR, Heim C.(2009) Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. Nat Rev Neurosci;10:434 Y45.

Lyubomirsky, S., Caldwell, N. D., & Nolen-Hoeksema, S. (1998). Effects of ruminative and distracting responses to depressed mood on retrieval of autobiographical memories. Journal of Personality and Social Psychology, 75, 166–177.

MacMaster FP, Russell A, Mirza Y, et al. (2006) Pituitary volume in treatment-naïve pediatric major depressive disorder. Biol Psychiatry;60:862-6.

Marroquín, B. (2011). Interpersonal emotion regulation as a mechanism of social support in depression. Clinical Psychology Review, 31 , 1276–1290.

Matthias E, Schandry R, Duschek S, Pollatos O (2009) On the relationship between interoceptive awareness and the attentional processing of visual stimuli. Int J Psychophysiol 72: 154–159. Available: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19100787.

McGeer, P.L., Eccles, J.C., McGeer, E.G., (1978). Molecular Neurobiology of the Mammalian Brain. Plenum Press, New York.

Merali Z, Du L, Hrdina P, et al. (2004) Dysregulation in the suicide brain: mRNA expression of corticotropin-releasing hormone receptors and GABA(A) receptor subunits in frontal cortical brain region. J Neurosci;24:1478-85.

Molgaard, H., Hermansen, K., & Bjerregaard, P. (1994). Spectral components of short-term RR interval variability in healthy subjects and effects of risk factors.European Heart Journal, 15, 1174–1183

Monroe, S. M., Slavich, G. M., & Georgiades, K. (2014). The social environment and depression: The roles of life stress.In I. H. Gotlib & C. L. Hammen (Eds.), Handbook of depression (3rd ed., pp. 296–314). New York, NY: Guilford

Mueck-Weymann, M., Rechlin, T., Ehrengut, F., Rauh, R., Acker, J., Dittmann, R. W. & Musselman, D. (2002). Effects of olanzapine and clozapine upon pulse rate variability. Depression and anxiety, 16(3), 93-99.

Mueller, T. I., Lavori, P. W., Keller, M. B., & Swartz, A. (1994). Prognostic effect of the variable course of alcoholism on the 10-year course of depression. The American Journal ofPsychiatry, 151 , 701–706.

Muris, P., Meesters, C., de Kanter, E., & Timmerman, P. E. (2005). Behavioural inhibition and behavioural activation system scales for children: Relationships with Eysenck's personality traits and psychopathological symptoms. Personality and Individual Differences, 38(4), 831–841.

Murray-Close, D., & Rellini, A. H. (2012). Cardiovascular reactivity and proactive and reactive relational aggression among women with and without a history of sexual abuse. Biological Psychology, 89, 54–62.

Nemeroff CB, Heim CM, Thase ME, Klein DN, Rush AJ, Schatzberg AF,Ninn.a. PT, McCullought JP Jr, Weiss PM, Dunner DL, Rothbaum BO,Kornstein S, Keitner G, Keller MB (2003). Differential responses to psychotherapy versus pharmacotherapy in patients with chronic forms of major depression and childhood trauma. Proc Natl Acad Sci U S A;24:14293 Y6.

Nolen-Hoeksema, S., Wisco, B. E., & Lyubomirsky, S. (2008). Rethinking rumination.Perspectives on Psychological Science, 3, 400–424.

Nyklíček, I., Thayer, J. F., & Van Doornen, L. J. (1997). Cardiorespiratory differentiation of musically-induced emotions. Journal of Psychophysiology.

Obradovic´, J., Bush, N. R., & Boyce, W. (2011). The interactive effect of marital conflict and stress reactivity on externalizing and internalizing symptoms: The role of laboratory stressors. Development and Psychopathology, 23, 101–114.

Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. Neuropsychologia, 9(1), 97-113.

Ottaviani, C., Shapiro, D., Davydov, D. M., Goldstein, I. B., & Mills, P. J. (2009). The autonomic phenotype of rumination. International Journal of Psychophysiology, 72(3), 267–275. doi:10.1016/j.ijpsycho.2008.12.014.

Ottaviani, C., & Shapiro, D. (2011). Do we need a stressor to be stressed? Insights from cardiac regulation. Japanese Psychological Research,53(2), 155–162. doi:10.1111/j.1468-5884.2011.00462.x

Parkinson, B., & Totterdell, P. (1999). Classifying affect-regulation strategies. Cognition and Emotion, 13, 277–303.

Pennebaker, J. W., Barger, S. D., & Tiebout, J. (1989). Disclosure of traumas and health among Holocaust survivors. Psychosomatic Medicine, 51, 577–589.

Penninx, B.W.J.H., Geerlings, S.W., Deeg, D.J.H., van Eijk, J.T.M., van Tilburg, W., Beekman, A.T.F., (1999). Minor and major depression and the risk of death in older persons. Archives of General Psychiatry 56, 889–895

Perlis, R. H., Fava, M., Trivedi, M. H., Alpert, J., Luther, J. F.,Wisniewski, S. R., & Rush, A. J. (2009). Irritability is associated with anxiety and greater severity, but not bipolar spectrum features, in major depressive disorder. Acta Psychiatrica Scandinavica, 119(4), 282–289.Doi: 10.1111/j.1600-0447.2008.01298.x

Pessoa L, Mc Kenna E, Gutierrez E, Ungerleider LG.(2002) Neuroprocessing of emotional faces requires attention. Proceedings of the National Academy of Sciences (USA) 99;11:458–463.

Pfeifer, M. A., Weinberg, C. R., Cook, D., Best, J. D., Reenn.a., A., & Halter, J. B. (1983). Differential changes of autonomic nervous system function with age in man. The American journal of medicine, 75(2), 249-258.

Pitts, T. B. (1997). Reduced heart rate levels in aggressive children. In A. Raine, P. A. Brennn.a., D. P. Farrington, & S. A. Mednick (Eds.), Biosocial bases of violence (pp. 317–320). New York, NY: Plenum

Pollatos O, Kirsch W, Schandry R (2005) On the relationship between interoceptive awareness, emotional experience, and brain processes. Cognitive Brain Research 25: 948–962. Available:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16298111. Accessed 24 July 2012.

Pollatos O, Herbert BM, Kaufmann C, Auer DP, Schandry R (2007)Interoceptive awareness, anxiety and cardiovascular reactivity to isometric exercise. International journal of psychophysiology: official journal of the International Organization of Psychophysiology 65: 167–173. Available: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17449123. Accessed 30 May 2013.

Pollatos, O, Kurz, A. L., Albrecht, J., Schreder, T., Kleemann, A. M., Schopf, V., … Schandry, R. (2008). Reduced perception of bodily signals in anorexia nervosa. Eat Behav, 9(4), 381–388. doi:S1471-0153(08)00004-4 [pii] 10.1016/j.eatbeh.2008.02.001

Porges, S. W. (1991). Vagal tone: An autonomic mediator of affect.

Porges, S. W. (1992). Autonomic regulation and attention. Attention and information processing in infants and adults, 201-223.

Porges SW, Doussard-Roosevelt JA, Portales AL, Greenspan SI (1996). Infant regulation of the vagal "brake"predicts child behavior problems: A psychobiological model of social behavior. DevelopmentalPsychobiology;29:697–712. [PubMed: 8958482]

Porges SW (2001) The polyvagal theory: phylogenetic substrates of a social nervous system. Int J Psychophysiol 42: 123–146. Available: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11587772.

Porges, S. W. (2001). Is there a major stress system at the periphery other than the adrenals. Coping with challenge. Welfare in animals including humans (ed. DM Broom), 135-149.

Porges SW (2003) Social engagement and attachment: a phylogenetic perspective. Ann N Y Acad Sci 1008: 31–47. Available: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14998870.

Porges, S. W. (2003b). The polyvagal theory: Phylogenetic contributions to social behavior. Physiology & Behavior,79, 503–513.

Porges, S. W. (2007). The polyvagal perspective. Biological psychology, 74(2), 116-143.

Porges SW (2009) The polyvagal theory: new insights into adaptive reactions of the autonomic nervous system. Cleve Clin J Med 76 Suppl 2: S86–90. Available:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19376991.

Porges, S.W., Furman, S.A., (2011). The early development of the autonomic nervous system provides a neural platform for social behaviour: a polyvagal perspective.Infant and Child Development 20, 106–118.

Raine, A., Dodge, K., Loeber, R., Gatzke-Kopp, L., Lynam, D., Reynolds,C., Liu, J. (2006). The reactive-proactive aggression questionnaire:Differential correlates of reactive and proactive aggression in adolescent boys. Aggressive Behavior, 32, 159–171.

Raine, A., Fung, A. L. C., Portnoy, J., Choy, O., & Spring, V. L. (2014). Low heart rate as a risk factor for child and adolescent proactive aggressive and impulsive psychopathic behavior. Aggressive Behavior, 40, 290–299

Richter CP. (1957) On the phenomenon of sudden death in animals and man. Psychosomatic Medicine;19:191–198. [PubMed: 13432092].

Rozanski, A., Blumenthal, J. A., & Kaplan, J. (1999). Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. Circulation, 99(16), 2192–2217. doi:10.1161/01.CIR.99.16.2192.

Roth, W. T., Doberenz, S., Dietel, A., Conrad, A., Mueller, A., Wollburg, E., & Kim, S. (2008). Sympathetic activation in broadly defined generalized anxiety disorder. Journal of Psychiatric Research, 42(3), 205–212.

Rothbart, M. K. & Evans, D. E. (2007). Developing a model for adult temperament. Journal of Research in Personality, 41(4), 868-888.

Rottenberg, J. (2007). Cardiac vagal control in depression: A critical analysis. Biological Psychology, 74(2), 200–211.

Rottenberg, J., Clift, A., Bolden, S., & Salomon, K. (2007). RSA fluctuation in major depressive disorder. Psychophysiology, 44, 450–458. http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-8986.2007.00509.x

Rowe JW, Troen BR (1980): Sympathetic nervous system and aging in man. Endocr Rev; 1: 167-178.

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. doi:10.1016/s0749-3797(02)00439-7.

Sadoff, R. L. (1966). On the nature of crying and weeping. Psychiatric Quarterly, 40, 490–503.

Safford, S. M., Alloy, L. B., Abramson, L. Y., & Crossfield, A.G. (2007). Negative cognitive style as a predictor of negative life events in depression-prone individuals: A test of the stress generation hypothesis. Journal of Affective Disorders, 99, 147–154. doi:10.1016/j.jad.2006.09.003

Salomon, K. (2005). Respiratory sinus arrhythmia during stress predicts resting respiratory sinus arrhythmia 3 years later in a pediatric sample. Health Psychology, 24, 68–76.

Sanders, W., & Abaied, J. (2015). Motivational systems and autonomic functioning: Overlapping and differential contributions to anhedonic depression and anxious arousal. Motivation and Emotion, 39(4), 602-612.

Scarpa, A., & Raine, A. (1997). Psychophysiology of anger and violent behavior. Psychiatric Clinics of North America, 20, 375–394.

Scarpa, A., Tanaka, A., & Haden, S. (2008). Biosocial bases of reactive and proactive aggression: The roles of community violence exposure and heart rate. Journal of Community Psychology, 36, 969–988.

Scarpa, A., Haden, S. C., & Tanaka, A. (2010). Being hot-tempered: Autonomic, emotional, and behavioral distinctions between childhood reactive and proactive aggression. Biological Psychology, 84, 488–496.

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

Schepis, T. S., & McCabe, S. E. (2012). Exploring age of onset as a causal link between major depression and nonmedical use of prescription medications. Drug and Alcohol Dependence, 120, 99–104.

Shields, A., & Cicchetti, D. (2001). Parental maltreatment and emotion dysregulation as risk factors for bullying and victimization in middle childhood. Journal of Clinical Child Psychology, 30, 349–363.

Schwerdtfeger, A.R., Schlagert, H., (2011). The conjoined effect of naturalistic perceived available support and enacted support on cardiovascular reactivity during a laboratory stressor. Annals of Behavioral Medicine 42, 64–78.

Sloan, R.P., Bagiella, E., Shapiro, P.A., Kuhl, J.P., Chernikhova, D., Berg, J., Myers, M.M., (2001). Hostility, gender, and cardiac autonomic control. Psychosomatic Medicine 63, 434–440

Spasojevic,´ J., & Alloy, L. B. (2001). Rumination as a common mechanism relating depressive risk factors to depression. Emotion, 1 , 25–37.

Spielberger, C. D., Gorsuch, R. L., & Lushene, R. E. (1970). Manual for the state-trait anxiety inventory.

Spielberg, J. M., Heller, W., Silton, R. L., Stewart, J. L., & Miller, G.A. (2011). Approach and avoidance profiles distinguish dimensions of anxiety and depression. Cognitive Therapy and Research, 35(4), 359–371.

Sportel, B. E., Nauta, M. H., de Hullu, E., de Jong, P. J., & Hartman, C. A. (2011). Behavioral inhibition and attentional control in adolescents: Robust relationships with anxiety and depression. Journal of Child and Family Studies, 20(2), 149–156.

Sroka, K., Peimann, C. J., & Seevers, H. (1997). Heart rate variability in myocardial ischemia during daily life. Journal of electrocardiology, 30(1), 45-56.

Stange, J. P., Hamilton, J. L., Fresco, D. M., & Alloy, L. B. (2017). Flexible parasympathetic responses to sadness facilitate spontaneous affect regulation. Psychophysiology, 54(7), 1054-1069.

Stapelberg, N. J., Hamilton-Craig, I., Neumann, D. L., Shum, D. H., & McConnell, H. (2012). Mind and heart: heart rate variability in major depressive disorder and coronary heart disease-a review and recommendations. Australian & New Zealand Journal of Psychiatry, 46(10), 946-957.

Straneva-Meuse, P. A., Light, K. C., Allen, M. T., Golding, M., & Girdler, S. S. (2004). Bupropion and paroxetine differentially influence cardiovascular and neuroendocrine responses to stress in depressed patients. Journal of affective disorders, 79(1), 51-61.

Suess, P. E., Porges, S. W., & Plude, D. J. (1994). Cardiac vagal tone and sustained attention in school-age children. Psychophysiology, 31(1), 17 –22. doi:10.1111/j.1469-8986.1994.tb01020.x

Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. (2000) Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. Am J Psychiatry;157:1552-62.

Tajadura-Jime´nez A, Tsakiris M (2013) Balancing the ‘‘Inner’’ and the ‘‘Outer’’ Self: Interoceptive Sensitivity Modulates Self-Other Boundaries. Journal ofexperimental psychology General. Available: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23750913. Accessed 27 June 2013.

Taylor CB, Youngblood ME, Catellier D, et al. (2005) Effects of antidepressant medication on morbidity and mortality in depressed patients after myocardial infarction. Arch Gen Psychiatry; 62:792-8.

Taylor, C. B., Conrad, A., Wilhelm, F. H., Neri, E., DeLorenzo, A., Kramer, M. A., et al. (2006). Psychophysiological and cortisol responses to psychological stress in depressed and nondepressed older men and women with elevated CVD risk. Psychosomatic Medicine, 68, 538–546.

Thayer, J. F., Friedman, B. H., & Borkovec, T. D. (1996). Autonomic characteristics of generalized anxiety disorder and worry. Biological psychiatry, 39(4), 255-266.

Thayer, J. F., Smith, M., Rossy, L. A., Sollers, J. J., & Friedman, B. H. (1998). Heart period variability and depressive symptoms: gender differences. Biological psychiatry, 44(4), 304-306.

Thayer, J. F., Friedman, B. H., Borkovec, T. D., Johnsen, B. H., & Molina, S. (2000). Phasic heart period reactions to cued threat and nonthreat stimuli in generalized anxiety disorder. Psychophysiology, 37(3), 361-368.

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., & Brosschot, J. F. (2005). Psychosomatics and psychopathology: Looking up and down from the brain. Psychoneuroendocrinology, 30, 1050–1058. doi:10.1016/j.psyneuen.2005.04.014

Thayer, J. F., & Lane, R. D. (2009). Claude Bernard and the heart-brain connection: Further elaboration of a model of neurovisceral integration. Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 33(2), 81–88. doi: 10.1016/j.neubiorev.2008.08.004

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.

Thayer, J. F., Åhs, F., Fredrikson, M., Sollers, J. J., & Wager, T. D. (2012). A meta-analysis of heart rate variability and neuroimaging studies: Implications for heart rate variability as a marker of stress and health. Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 36, 747–756.

Tsakiris M, Tajadura-Jimenez A, Costantini M (2011) Just a heartbeat awayfrom one's body: interoceptive sensitivity predicts malleability of bodyrepresentations. Proc Biol Sci 278: 2470–2476. Available: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21208964.

Tsuji H, Larson MJ, Venditti FJJ, Manders ES, Evans JC, Feldman CL, Levy D.(1996) Impact of reducted heart rate variability on risk for cardiac events:

the Framingham heart study. Circulation;94:2850 Y5.

Van-der-Does, A. J. W., Antony, M. M., Ehlers, A., & Barsky, A. J. (2000). Heartbeat perception in panic disorder: A reanalysis.Behaviour Research and Therapy, 38, 47–62.

van Voorhees, E., & Scarpa, A. (2002), Psychophysiological variables inchildhood proactive and reactive aggression [Supplement 1]. Psychophysiology, 39, S82.

Vazquez, L., Blood, J. D., Wu, J., Chaplin, T. M., Hommer, R. E.,Rutherford, J. V.,Crowley, M. J. (2016). High frequency heart-rate variability predicts adolescent depressive symptoms, particularly anhedonia, across one year.Journal of Affective Disorders, 196, 243–247.

Veith, R., Lewis, N., & Linares, O. (1994). Sympathetic nervous system activity in major depression. Archives of General Psychiatry, 51(5), 411–422.

Verkuil, B., Brosschot, J. F., de Beurs, D. P., & Thayer, J. F. (2009). Effects of explicit and implicit perseverative cognition on cardiac recovery after cognitive stress. International Journal Psychophysiology, 74, 220–228.

Vögele, C., Sorg, S., Studtmann, M., Weber, H., (2010). Cardiac autonomic regulation and anger coping in adolescents. Biological Psychology 85, 465–471.

Watkins, L. L., Grossman, P., Krishnn.a., R., & Blumenthal, J. A. (1999). Anxiety reduces baroreflex cardiac control in older adults with major depression. Psychosomatic Medicine, 61(3), 334-340.

Watkins, E., Teasdale, J. D., & Williams, R. M. (2000). Decentring and distraction reduce overgeneral autobiographical memory in depression. P s y c h o l o g i c a l M e d i c i n e , 3 0(4), 911–920. doi:10.1017/S0033291799002263.

Weaver IC, Cervoni N, Champagne FA, et al. (2004) Epigenetic programming by maternal behavior. Nat Neurosci;7:847-54.

Weinberg, K. M., & Tronick, E. Z. (1996). Infant affective reactions to the resumption of maternal interaction after the still-face. Child Development, 67, 905–914.

Werb, A. (1983). The anatomy of the lacrimal system. In B. Milder (Ed.),The lacrimal system (pp. 23–32). Norwalk, CT: Appleton-CenturyCrofts.

Winston JS, Strange BA, O'Doherty J, Dolan RJ. (2002) Automatic and intentional brain responses during evaluation of trustworthiness of faces. Nature Neuroscience;5:277–283.

Xu, Y., Raine, A., Yu, L., & Krieg, A. (2014). Resting heart rate, vagal tone, and reactive and proactive aggression in Chinese children. Journal of Abnormal Child Psychology, 42, 501–514.

Yaptangco, M., Crowell, S. E., Baucom, B. R., Bride, D. L., & Hansen, E. J. (2015). Examining the relation between respiratory sinus arrhythmia and depressive symptoms in emerging adults: A longitudinal study. Biological psychology, 110, 34-41.

Yaroslavsky, I., Bylsma, L. M., Rottenberg, J., & Kovacs, M. (2013). Combinations of resting RSA and RSA reactivity impact maladaptive mood repair and depression symptoms. Biological psychology, 94(2), 272-281.

Yaroslavsky, I., Rottenberg, J., & Kovacs, M. (2014). Atypical patterns of respiratory sinus arrhythmia index an endophenotype for depression. Developmental Psychopathology,26, 1337–1352. doi:10.1017/S0954579414001060

Yeragani, V. K., Pohl, R., Berger, R. D., Balon, R., Ramesh, C., Glitz, D., et al. (1993).Decreased heart rate variability in panic disorder patients: A study of powerspectral analysis of heart rate. Psychiatry Research, 46, 89–103.

Zaki J, Davis JI, Ochsner KN (2012) Overlapping activity in anterior insula during interoception and emotional experience. Neuroimage 62: 493–499. Available: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22587900.

Zhang, W., & Gao, Y. (2015). Interactive effects of social adversity and respiratory sinus arrhythmia activity on reactive and proactive aggression. Psychophysiology, 52(10), 1343-1350.