



UNIVERSITÀ DI PARMA

DIPARTIMENTO DI MEDICINA E CHIRURGIA

**CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN PSICOBIOLOGIA E NEUROSCIENZE
COGNITIVE**

**TONO VAGALE E REGOLAZIONE EMOTIVA: ARITMIA SINUSALE RESPIRATORIA
(RSA) COME INDICE FISIOLÓGICO DI BENESSERE PSICOFISICO**

Relatore (o Relatori):

Chiar.ma Prof.ssa VERA FERRARI

Controrelatore:

Chiar.ma Prof.ssa OLIMPIA PINO

Laureanda:

ALESSIA RUNFOLA

ANNO ACCADEMICO 2020- 2021

INDICE

1. Aritmia sinusale respiratoria (RSA) e variabilità della frequenza cardiaca (HRV): la neurofisiologia della regolazione emotiva e comportamentale	4
1.1 La teoria polivagale: filogenesi del sistema nervoso autonomo (SNA)	4
1.2 La fisiologia del vago	4
1.3 HVR e RSA	8
1.3.1 Metodi d'indagine dell'HRV	8
1.4 Freno vagale, RSA e regolazione comportamentale ed emotiva	9
1.5 Frequenza cardiaca (HR) e RSA: indici del tono vagale	12
1.6 RSA come indice di benessere: una prospettiva polivagale	17
2. Sistema vagale e disregolazione emotiva	20
2.1 La teoria polivagale: correlazione tra tono vagale cardiaco ed emozioni	20
2.2 Sistema nervoso autonomo (SNA) e stress	21
2.3 Tono vagale e omeostasi	22
2.4 Omeostasi: segnali di una competente autoregolazione	23
2.5 Regolazione vagale cardiaca e disturbi psichiatrici correlati allo stress	28
2.5.1 Regolazione vagale cardiaca: stress fisiologico e mentale negli adolescenti con depressione maggiore (MDD)	29
2.5.2 Regolazione vagale cardiaca e disturbo da stress post-traumatico (PTSD)	32
3. LO STUDIO- Tono vagale cardiaco nei bambini in età prescolare: Interrelazioni e ruolo dell'esposizione allo stress	37
3.1 Introduzione	37
3.2 Materiali e metodi	40
3.2.1 Partecipanti	40
3.2.2 Procedura	40
3.2.3 Registrazione della variabilità della frequenza cardiaca	42
3.2.4 Analisi statistica	42
3.3 Risultati	44
3.4 Discussione	46

4. La stimolazione del nervo vago (VNS) come terapia d'intervento per la cura dei disturbi psichiatrici correlati allo stress	47
4.1 Neuromodulazione e disturbi psichiatrici legati allo stress	49
4.2 La stimolazione elettrica invasiva del nervo vago	50
4.3 La stimolazione non invasiva del nervo vago (o transcutanea)	51
4.3.1 La stimolazione transcutanea del nervo vago cervicale	51
4.3.2 La stimolazione transcutanea del nervo vago auricolare	51
4.4 La stimolazione non invasiva del nervo vago: sicurezza e affidabilità	52
4.5 La stimolazione del nervo vago: benefici per i disturbi psichiatrici correlati allo stress	53
4.6 La stimolazione transcutanea del nervo vago (tVNS): HRV e modulazione parasimpatica	58

Bibliografia	67
---------------------	-----------

1. Aritmia sinusale respiratoria (RSA) e variabilità della frequenza cardiaca (HRV): la neurofisiologia della regolazione emotiva e comportamentale

1.1 La teoria polivagale: filogenesi del sistema nervoso autonomo (SNA)

La teoria polivagale è stata proposta dal neurofisiologo Stephen Porges (2011), il quale sostiene che lo stato fisiologico sia in grado di limitare il range del comportamento e dell'esperienza psicologica di un soggetto. In questo contesto, l'evoluzione del sistema nervoso autonomo determina la gamma di espressione emotiva, la comunicazione e la capacità di regolare lo stato corporeo e comportamentale (Porges, 2001). Pertanto, la teoria fornisce una spiegazione plausibile degli aspetti sociali, emotivi e comportamentali che il soggetto può tenere, oltre a disturbi della comunicazione e anche una spiegazione delle risposte stress- correlate. Il costrutto polivagale è stato introdotto per enfatizzare e documentare la distinzione neurofisiologica e neuroanatomica tra due branche del decimo nervo cranico, ovvero il vago, e per proporre che ogni branca vagale fosse associata a differenti strategie adattive di comportamento (Porges, 2001).

La teoria polivagale articola 3 stadi filogenetici dello sviluppo del sistema nervoso autonomo nei vertebrati. Ogni stadio è associato a circuiti distinti e gerarchicamente ordinati e collegati alla comunicazione sociale (espressione facciale, vocalizzazioni, ascolto), il cui sistema è regolato dalla branca mielinizzata del vago e rappresenta il sistema più recente. L'attività della suddetta branca promuoverebbe stati comportamentali di calma attraverso l'azione inibitoria sulle influenze simpatiche indirizzata al cuore. Ad un livello più primitivo, il sistema di mobilitazione è regolato dal sistema nervoso simpatico e promuoverebbe comportamenti di attacco o fuga. La componente filogeneticamente più primitiva coinvolge il sistema di immobilizzazione ed è dipendente dal vago non mielinizzato, detto anche "vegetativo", che è condiviso con la maggior parte dei vertebrati. Essa promuoverebbe comportamenti come il *freezing*, fingere la morte (Porges, 2001).

1.2 La fisiologia del vago

I mammiferi sono esseri polivagali. Le differenti branche del vago hanno diversi ruoli nella regolazione della funzione viscerale e originano in diversi nuclei del tronco encefalico, con le rispettive organizzazioni viscerali. Infatti, le vie efferenti del vago possono avere output completamente opposti sullo stesso organo target (Porges, 1995a). Nei mammiferi, le fibre motorie primarie del vago originano da 2 nuclei separati e definiti del midollo: il nucleo motore dorsale del vago (DMNX) e il nucleo ambiguo (NA). Molte cellule che originano nel DMNX proiettano verso strutture sottodiaframmatiche (stomaco, intestino, ecc.), mentre la maggior parte delle cellule che

originano nel NA proiettano a strutture sopradiaframmatiche (faringe, laringe, esofago, bronchi, cuore). Tuttavia, è stato dimostrato anche che una parte del nucleo ambiguo fornisce innervazione vagale a strutture sottodiaframmatiche (Porges, 1995a).

Per esempio, uno studio condotto da Kalia e Mesulam (1980) ha analizzato le connessioni centrali motorie e sensoriali di vari organi respiratori, cardiovascolari e gastrointestinali su gatti adulti, utilizzando il trasporto transgangliare di HRP (periossidasi del rafano). I risultati hanno mostrato, da una parte, che nessuna data regione del midollo fosse specifica per una data funzione motoria viscerale, dall'altra, che vi fosse un'innervazione preferenziale di uno specifico organo da parte di un particolare nucleo vagale: il nucleo motore dorsale del vago o il nucleo ambiguo. Organi come i bronchi, i polmoni e lo stomaco che, fino a poco tempo prima, erano considerati essere innervati solo dal DMNX (Getz e Sirnes, 1949), è stato scoperto ricevere un grande contributo dal nucleo ambiguo. Anche da un punto di vista anatomico è stato evidenziato che organi con muscolatura liscia siano innervate dalle fibre efferenti del nucleo ambiguo. Al contrario, studi di degenerazione retrograda hanno mostrato che il nucleo motore dorsale del vago innerva gli organi addominali in varie specie, incluso l'uomo (Getz e Sirnes, 1949). E' stato ampiamente dimostrato ed accettato che nel nucleo ambiguo sono localizzati i motoneuroni cardioinibitori aventi assoni vagali mielinizzati, che conducono nella gamma veloce di fibre B. McAllen e Spyer (1976) in uno studio hanno utilizzato tecniche elettrofisiologiche nel gatto anestetizzato al fine di localizzare l'origine delle fibre vagali pregangliari e di stabilire il tipo di influenza che esercitano sul cuore. Sono state effettuate registrazioni dalla regione dei due nuclei motori vagali, ovvero il nucleo motore dorsale del vago e il nucleo ambiguo, durante la stimolazione di branche vagali cardiache identificate. I risultati hanno mostrato che è presente una popolazione di neuroni nel nucleo ambiguo che invia fibre alle branche vagali cardiache di destra. Gli assoni di questi neuroni rientrano nella gamma di fibre B e la soglia della loro attivazione è correlata all'intensità della stimolazione richiesta per produrre bradicardia, quando le branche vagali venivano stimulate. Per cui, questo risultato fornisce un'evidenza convincente che motoneuroni con assoni vagali mielinizzati nelle branche cardiache, che conducono nel range delle fibre B e servono ad una funzione cardioinibitoria, sono localizzati nel nucleo ambiguo. Al contrario, non è stato trovato nessun neurone efferente cardiaco nella regione del nucleo dorsale motore del vago. Isolando delle unità nella suddetta regione, è stata testata la loro risposta alla stimolazione delle branche cardiache. Calcolando la velocità di conduzione, i risultati erano totalmente diversi: quasi tutti gli assoni venivano compresi nel range delle fibre C non mielinizzate, il quale non include le fibre cardioinibitorie (Middleton et al., 1950). Nonostante ci siano ricerche riguardanti i neuroni vagali cardioinibitori con assoni efferenti che conducono nel range di fibre B,

localizzate sia nel nucleo ambiguo che nel nucleo motore dorsale del vago, Jordan et al. (1982) hanno dimostrato, in conigli anestetizzati, che neuroni con assoni che conducono nel range di fibre C, sarebbero presenti solo nel nucleo motore dorsale del vago. Nel presente studio è stata analizzata la risposta di 216 neuroni in entrambe le aree del midollo, durante la stimolazione elettrica del vago cervicale (CV): 156 neuroni erano localizzati nel DMNX e proiettavano al CV ipsilaterale; 60 neuroni vagali efferenti sono stati identificati nel NA ipsilaterale (Figura 1.1).

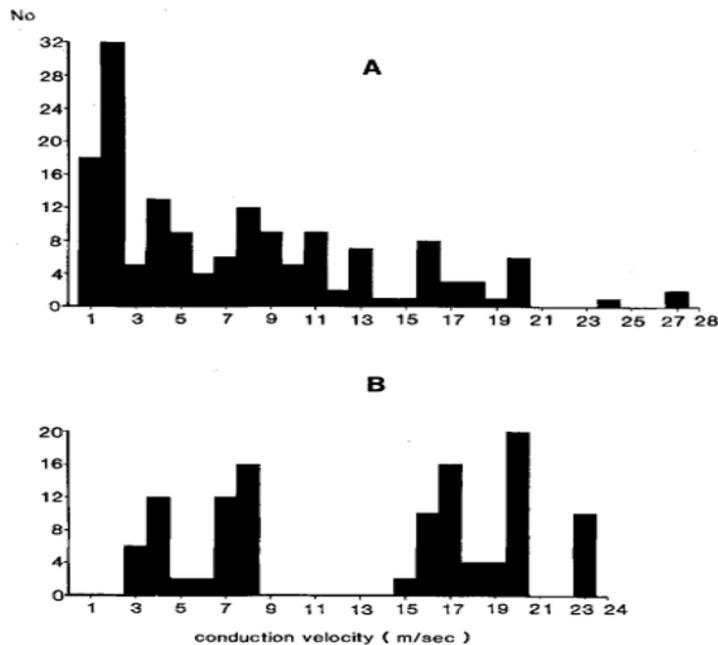


Figura 1.1 Coniglio. Istogrammi di frequenza della velocità di conduzione assonale calcolata per 156 neuroni efferenti vagali nel DMNX (A) e 60 neuroni efferenti vagali nel NA (B)

Nessun neurone con assoni conducenti nel range di fibre C è stato identificato nel nucleo ambiguo, anche quando il vago cervicale veniva stimolato a intensità sufficiente per

attivare i neuroni del nucleo motore dorsale del vago. E' stata anche posta attenzione al gruppo di neuroni i cui assoni rientravano nel range delle fibre B, considerando che generalmente è accettato che neuroni cardiomotori sono contenuti in questo gruppo (Kunze, 1972): 36 su 117 neuroni (27/82 in DMNX e 14/35 in NA) avevano proprietà fisiologiche che suggerirebbero un ruolo nel controllo cardiaco. La stimolazione elettrica del nucleo ambiguo ha evocato una risposta eccitatoria in 36 neuroni vagali efferenti, i cui assoni rientravano nel range delle fibre B (neuroni con assoni nel range delle fibre C non producevano risposta alla stimolazione del nucleo ambiguo). Dei 36 neuroni che rispondevano alla stimolazione del nucleo ambiguo, 33 hanno anche mostrato un chiaro ritmo cardiaco, come mostrato in Figura 1.1.2. Inoltre, 25 dei 36 neuroni che rispondevano alla stimolazione del nucleo ambiguo, avevano un'attività spontanea che dava evidenza di una modulazione respiratoria, ovvero un ritmo respiratorio. Questo è visibile nella Figura 1.1.3, che dimostra che la scarica dei neuroni avveniva principalmente durante l'espirazione.

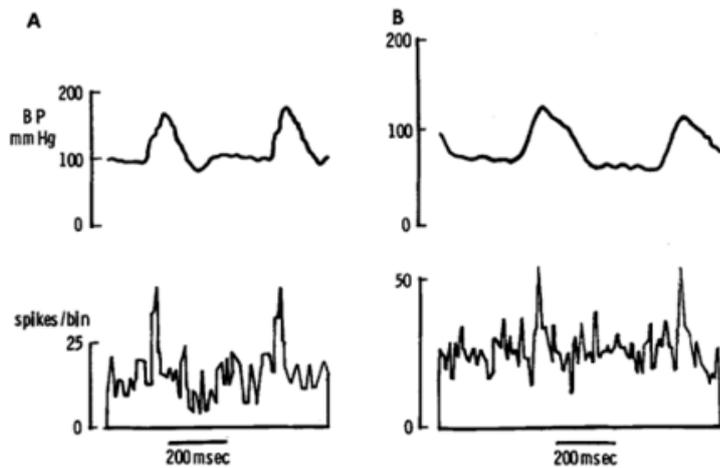


Figura 1.1.2 Coniglio. Il ritmo cardiaco dei presunti neuroni cardiomotori nel DMNX (A) e il NA (B). Tracce inferiori: Istogrammi attivati da impulsi dell'attività dei neuroni cardiomotori. 256 cicli, 5 ms larghezza bin. Tracce superiori: Forma d'onda dell'impulso femorale mediata simultaneamente con la stessa larghezza bin

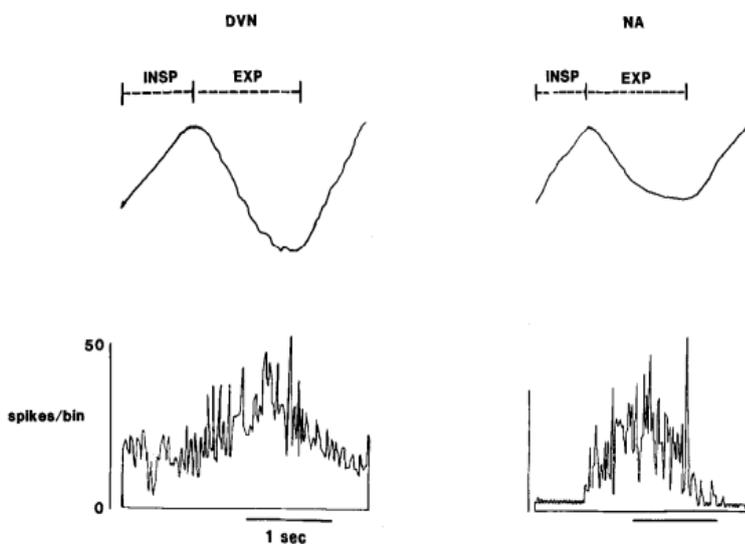


Figura 1.1.3 Coniglio. Il ritmo respiratorio di neuroni cardiomotori registrati nel DMNX e nel NA. Tracce inferiori: Istogrammi attivati dal nervo frenico dell'attività neuronale cardiomotoria. 256 cicli, 10 ms larghezza bin. Tracce superiori: attività del nervo frenico mediata simultaneamente con la stessa larghezza bin. Abbreviazioni: INSP, ispirazione; EXP, espirazione

La soglia di attivazione elettrica di questi neuroni era correlata all'intensità della stimolazione elettrica in grado di generare un rallentamento cardiaco, quando il nervo vago veniva stimolato. Questa popolazione di neuroni, i cui assoni rientrano nel range delle fibre B, hanno delle proprietà cardioinibitorie simili alle proprietà trovate in osservazioni precedenti sui gatti (McAllen e Spyer, 1976). Sulla base della velocità di conduzione, neuroni con assoni mielinizzati potrebbero essere trovati in entrambi i nuclei del midollo; mentre i neuroni con assoni non mielinizzati sarebbero circoscritti al nucleo motore dorsale del vago. In definitiva, le vie vagali originate in entrambi i nuclei sono in grado di produrre decelerazioni della frequenza cardiaca (Jones et al., 1995). Tuttavia, il ruolo delle fibre vagali non mielinizzate non è ancora chiaro: ricerche svolte sui gatti hanno dimostrato che hanno poca influenza sui livelli di frequenza cardiaca (Ford et al., 1990; Jones et al., 1995); invece, ricerche sui conigli hanno trovato che la stimolazione delle fibre vagali non mielinizzate producono un rallentamento della frequenza cardiaca (Woolley et al., 1987). Per quanto riguarda invece le fibre

vagali che hanno origine nel nucleo ambiguo, esse influenzano sia il livello della frequenza cardiaca che la variabilità della frequenza cardiaca (HRV) (McAllen e Spyer, 1978).

1.3 HRV e RSA

Parecchi studi hanno evidenziato l'emergere della variabilità della frequenza cardiaca (HRV) come una misura fisiologicamente significativa. La sua correlazione con l'RSA è stata discussa agli inizi del '900 (Porges, 2007). Già Wundt (1902) affermò che "... i movimenti respiratori sono accompagnati regolarmente da fluttuazioni della pulsazione, la cui rapidità aumenta in inspirazione e diminuisce in espirazione". La rilevanza dell'HRV è stata riconosciuta anche dalla teoria polivagale come indice di valutazione dell'azione della via mielinizzata del vago sul cuore. Tuttavia, viene preso in considerazione anche un altro indice, ovvero l'RSA. Per comprendere l'HRV da una prospettiva neurofisiologica, è necessario concettualizzare la variabilità da battito a battito come la somma sovrapposta di diverse oscillazioni ritmiche della frequenza cardiaca e tendenze lente che molto probabilmente covariano con le richieste metaboliche (Porges, 2007). Vi sono due periodicità della frequenza cardiaca descritte in modo più affidabile: la banda ad alta frequenza (HF) e la banda a bassa frequenza (LF). La banda di alta frequenza (HF) è stata assunto di rappresentare le influenze vagali e di essere statisticamente equivalente ai metodi nel dominio del tempo frequentemente usati per calcolare l'RSA. La banda di bassa frequenza (LF) è stata considerata un marcatore di modulazione simpatica (Malliani et al., 1991) o influenzata sia dal sistema simpatico e vagale (Akselrod et al., 1981). I ricercatori hanno anche proposto una misura del rapporto HF/LF come potenziale indice dell'equilibrio simpatico-vagale (Pagani et al., 1986).

L'ampiezza dell'RSA, che anche altri studiosi (per esempio, Grossman e Svebak, 1987), avevano assunto come indice del tono vagale cardiaco, rappresenta l'output funzionale delle vie efferenti vagali che originano dal nucleo ambiguo che terminano sul nodo seno-atriale (Porges, 2007). Così, la misurazione dell'RSA fornisce un'opportunità per gli psicofisiologi di monitorare la regolazione centrale attraverso una misura periferica di un circuito neurale coinvolto nel coordinamento dello stato viscerale e l'espressione dell'emozione e della comunicazione sociale (Porges, 2007).

1.3.1 Metodi d'indagine dell'HRV

L'analisi della variabilità della frequenza cardiaca (HRV) permette di ottenere maggiori informazioni sul funzionamento del SNA (per una panoramica, vedi Schwerdtfeger et al., 2020). L'HRV si basa sulle variazioni da battito a battito della frequenza cardiaca, che sono causate da diverse influenze del sistema nervoso simpatico e del sistema nervoso parasimpatico. I parametri dell'HRV sono derivati

dall'analisi del segnale dell'elettrocardiogramma (ECG) e possono essere quantificati utilizzando metodi nel dominio del tempo, nel dominio della frequenza e non lineari: la radice media quadrata delle differenze successive (RMSSD) e la deviazione standard degli intervalli NN (SDNN) sono parametri comuni nel dominio del tempo; l'HRV ad alta frequenza (HF-HRV; 0,15-0,40 Hz), l'HRV a bassa frequenza (LF-HRV; 0,04-0,15 Hz) e il rapporto LF/HF sono parametri del dominio della frequenza che vengono comunemente esaminati. I meccanismi della regolazione cardiovascolare possono anche interagire in modo non lineare: l'analisi non lineare dell'HRV, tuttavia, è stata condotta meno spesso e i suoi benefici, rispetto alle misure tradizionali nel dominio del tempo e della frequenza, sono messi in discussione (Voss et al., 2008). Il RMSSD e l'HRV ad alta frequenza (HF) sono altamente correlati e associati all'attività parasimpatica (Thayer e Lane, 2007). Entrambe le attività simpatiche e parasimpatiche influenzano la SDNN, che mostra la flessibilità complessiva del SNA (Shaffer e Ginsberg, 2017). L'influenza del sistema simpatico e parasimpatico sull'HRV a bassa frequenza (LF) è discusso in modo controverso: ricerche recenti hanno mostrato che l'HRV a bassa frequenza potrebbe essere associato all'attività dei barocettori, suggerendo che potrebbe riflettere principalmente l'attività parasimpatica (Goldstein et al., 2011). Complessivamente, un'alta HRV è un segno di buona adattabilità del sistema cardiovascolare, che permette all'individuo di adattarsi ai cambiamenti interni ed esterni (McCraty e Shaffer, 2015; Schwerdtfeger et al., 2020). Ciò che invece potrebbe causare una bassa HRV è l'iperattivazione del SNS e la diminuzione dell'attività del PNS: una bassa HRV è un indicatore di salute compromessa (Thayer e Lane, 2007), e un fattore di rischio per l'insorgenza di malattie cardiovascolari (Hillebrand et al., 2013).

1.4 Freno vagale, RSA e regolazione comportamentale ed emotiva

Unicamente nei mammiferi, il vago mielinizzato funziona come un freno vagale attivo, in cui una rapida inibizione o disinibizione del tono vagale cardiaco può rapidamente mobilitare o calmare un individuo, attraverso la modulazione dello stato viscerale. Il vago mielinizzato può inibire le influenze del sistema nervoso simpatico sul cuore e smorzare l'attività dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (Porges, 2007). Il freno vagale fornisce un meccanismo neurale per cambiare rapidamente lo stato viscerale, rallentando o accelerando la frequenza cardiaca: rallenta con l'aumento del tono vagale ed accelera con la diminuzione del tono vagale. A livello neurofisiologico, il freno vagale viene rimosso o ridotto per sostenere i requisiti metabolici per la mobilitazione; e mantenuto o aumentato per sostenere i comportamenti di impegno sociale. Secondo una prospettiva polivagale, considerando che il nucleo ambiguo è una componente del midollo in grado di generare un ritmo respiratorio (Richter

e Spyer, 1990), l'output sulle fibre vagali cardiache ha un ritmo respiratorio crescente o decrescente (Porges, 1995a). Di conseguenza, la modulazione ritmica del tono vagale del nucleo ambiguo al nodo senoatriale produce oscillazioni respiratorie nel pattern di frequenza cardiaca, conosciuta come RSA (aritmia sinusale respiratoria). Quindi, l'ampiezza dell'RSA fornisce un indice sensibile dello shift del freno vagale (Porges, 1996). La letteratura supporta il modello proposto dalla teoria polivagale, che propone che ci sia una relazione tra lo stato autonomico e la regolazione comportamentale ed emozionale. Intanto, la letteratura supporta l'ipotesi che alti livelli e affidabile soppressione dell'RSA siano indici "positivi" di regolazione sociale ed emozionale. Al contrario, livelli bassi e inaffidabili di RSA sembrano costituire indici di "rischio" per difficoltà nella regolazione sociale ed emozionale (Porges, 2007). Lo studio di Porges (1996) si è focalizzato sul sistema vagale del nucleo ambiguo e ha valutato l'ipotesi che il ritiro appropriato del freno vagale durante l'infanzia fosse un marker importante per outcome di sviluppo. In particolare, è stato proposto che un'appropriata regolazione del freno vagale durante l'infanzia rifletta l'abilità di agganciarsi e sganciarsi selettivamente dall'ambiente, e quindi di interagire con persone e cose. Per questo, il freno vagale fornisce un meccanismo neurofisiologico in grado di promuovere un appropriato comportamento sociale. In questo studio, bambini di 9 mesi sono stati testati nella regolazione del tono vagale cardiaco durante la somministrazione del Bayley Scales of Mental Development, uno strumento di valutazione che, tramite l'interazione tra il bambino, esaminatore e le osservazioni in una serie di compiti, è stato progettato per misurare lo sviluppo del comportamento motorio, cognitivo, linguistico, socio-emotivo e adattivo nei neonati e nei bambini di età compresa tra gli 1 e i 42 mesi. Questo strumento è utilizzato al fine della valutazione dello sviluppo per la diagnosi di ritardi dello sviluppo precoce in contesti clinici e di ricerca (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567715/>). I problemi socio-comportamentali erano valutati a 3 anni, attraverso l'utilizzo del Child Behavior Checklist for Ages 2-3 (Achenbach, 1988), una scala di valutazione dei genitori che descrive problemi emotivi/comportamentali. I punteggi del CBCL/2-3 riguardavano i problemi comportamentali totali e le 6 scale della sindrome a banda stretta (ritiro sociale, comportamento depresso, problemi di sonno, problemi somatici, aggressività e distruttività). Per valutare le differenze individuali nello sganciamento del freno vagale durante il test di Bayley, sono state valutate l'RSA e la reattività del ciclo cardiaco calcolando i punteggi di differenza in cui i valori che risultavano dal test di Bayley venivano sottratti dai valori in condizioni di baseline. I punteggi cambiati erano positivi quando i livelli durante il test di Bayley erano più bassi rispetto alla baseline: differenze di punteggio più positive riflettevano maggiori decrescite in RSA e ciclo cardiaco. Per testare l'ipotesi che il funzionamento del freno vagale durante l'infanzia fosse correlato a problemi comportamentali

durante l'infanzia, sono state condotte analisi correlazionali per valutare la relazione delle misure di outcome della CBCL/2-3, con i punteggi di RSA e della reattività del ciclo cardiaco: soggetti con maggiore decrescita in RSA durante il test di Bayley, relativamente alle condizioni di baseline, avrebbero minori problemi comportamentali a 3 anni. Si è visto che la media del ciclo cardiaco aumentava significativamente dalla baseline alla somministrazione del test di Bayley; mentre la media dei livelli di RSA non differenziava tra le condizioni. L'ampiezza e la direzione delle risposte dell'RSA e del ciclo cardiaco erano in relazione alla condizione di baseline: una maggiore ampiezza dell'RSA durante la baseline era associata ad una maggiore decrescita in RSA e ciclo cardiaco durante la condizione di test (cambiamento positivo di punteggio), come si vede nella Figura 1.4.1. I soggetti che esibivano maggiore decrescita in RSA, che si traduce in un'appropriata regolazione del freno vagale, esibivano anche una maggiore decrescita nel ciclo cardiaco, e quindi una maggiore diminuzione della frequenza cardiaca.

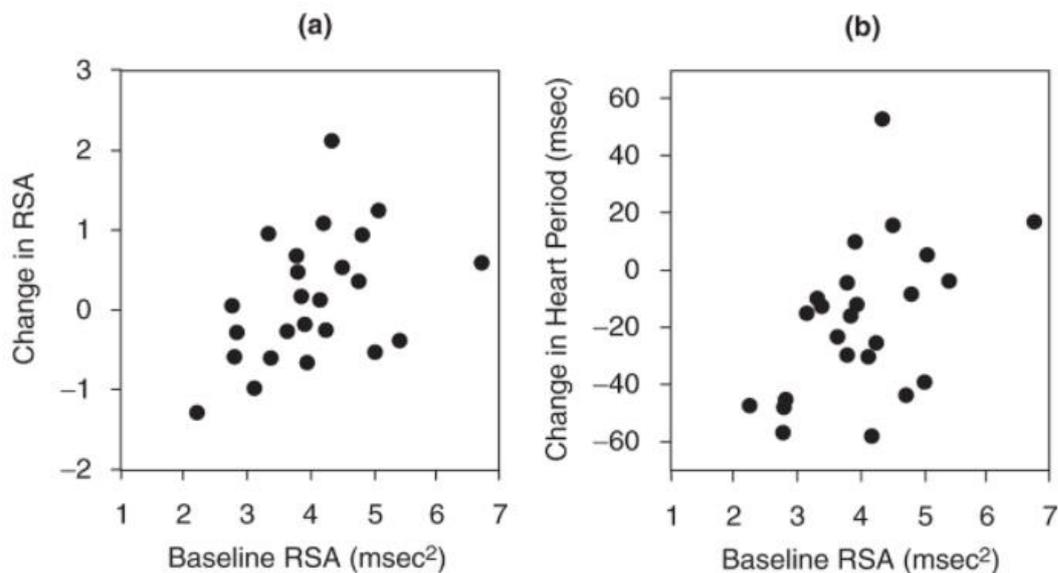


Figura 1.4.1 Grafici a dispersione che mettono in relazione l'RSA di base con le variazioni dell'RSA (a) e del ciclo cardiaco (b). I punteggi delle modifiche rappresentano i valori durante la linea di base meno i valori durante il test di Bayley. I punteggi delle variazioni positive riflettono le diminuzioni dalla linea di base alla condizione di Bayley.

Per valutare la relazione tra il freno vagale e outcome comportamentali a 3 anni, sono state esaminate le relazioni tra i valori di RSA e ciclo cardiaco a 9 mesi, sia in condizioni di baseline che durante la condizione di test, e problemi comportamentali a 3 anni attraverso l'uso del CBCL/2-3 (punteggio totale dei problemi comportamentali e delle 6 scale della sindrome a banda stretta).

Outcome Variables	Physiological Variables			
	Baseline Vagal Tone	Change in Vagal Tone	Baseline Heart Period	Change in Heart Period
Total behavior problems	-.37	-.50*	-.15	-.38
Social withdrawal	-.20	-.42*	-.17	-.07
Aggressive	-.31	-.53**	-.09	-.31
Depressive	-.43*	-.45*	-.08	-.20
Destructive	-.39	-.16	-.27	-.27
Somatic problems	-.28	-.11	-.15	-.14
Sleep problems	-.57**	-.28	-.35	-.40

* $p < .05$.

** $p < .01$.

Tabella 1.4.2 Correlazioni tra variabili fisiologiche a 9 mesi e variabili di esito comportamentale a 3 anni

Come si vede nella tabella 1.4.2, è presente una forte relazione tra la decrescita dell’RSA durante il test di Bayley e problemi comportamentali a 3 anni: maggiore è la decrescita dell’RSA, e minori saranno i problemi comportamentali totali. Inoltre, la maggiore decrescita dell’RSA è associata ad outcome più ottimali di 3 scale della sindrome a banda stretta associate al comportamento sociale (ritiro sociale, comportamento depresso e aggressività). Per quanto riguarda il ciclo cardiaco di baseline e durante il test, esso non è correlato a nessuno degli outcome comportamentali. Livelli di baseline dell’RSA erano correlati alle scale del comportamento depressivo, problemi di sonno e comportamento distruttivo: i soggetti con minori livelli di ampiezza di RSA esibivano maggiori problemi in queste scale. Questi risultati mostrano che l’abilità del bambino di regolare il tono vagale cardiaco potrebbe essere un predittore significativo di un outcome positivo di sviluppo. Date le osservazioni in cui: a) la diminuzione in RSA in condizioni di test fosse associata alla misura globale di problemi comportamentali e anche alle 3 scale “comportamento depresso”, “ritiro sociale” e “aggressività”; b) e le altre 3 scale non correlate alla regolazione del freno vagale a 9 mesi sembrassero includere items più sensibili alla regolazione viscerale e/o alla consapevolezza dell’ambiente (problemi di sonno, problemi somatici, comportamento distruttivo), si potrebbe ipotizzare che il freno vagale potrebbe essere unicamente correlato al successo della performance comportamentale associata all’interazione sociale; mentre un tono vagale di base potrebbe essere più sensibile a funzioni omeostatiche endogene. Ciò confermerebbe i due ruoli del tono vagale.

1.5 Frequenza cardiaca (HR) e RSA: indici del tono vagale

La relazione funzionale tra l’ampiezza dell’RSA e il tono vagale era stata affermata da Hering (1910), il quale sostenne che “è risaputo con la respirazione che un abbassamento dimostrabile della frequenza cardiaca... è indicativo della funzione del vago”, suffragando che la respirazione forniva

un test funzionale del controllo vagale cardiaco. Vari studi attribuiscono la frequenza cardiaca e l'ampiezza dell'RSA a meccanismi vagali diretti (Jordan, Khalid, Schneiderman & Spyer, 1982). In uno studio su cani anestetizzati, Katona e Jih (1975) hanno definito il grado di controllo parasimpatico della frequenza cardiaca (PC) come una decrescita nella media del ciclo cardiaco (P) causata dall'eliminazione delle influenze mediate dal sistema parasimpatico sul cuore, mantenendo l'attività del sistema simpatico. E' stato predetto che il PC fosse direttamente proporzionale alle variazioni peak-to-peak nel ciclo cardiaco causato dalla respirazione spontanea (VHP). La relazione tra questi due parametri è stata verificata in diverse condizioni: ogni esperimento consisteva di una serie di cicli di controllo raffreddamento-riscaldamento del nervo vago cervicale bilaterale, compiuti sotto varie condizioni sperimentali che includevano sia l'aumento dei livelli di controllo parasimpatico, innalzando la pressione sanguigna; o la loro diminuzione, attraverso l'uso di atropina. I risultati, come si vede nella Figura 1.5.1, hanno dimostrato che il raffreddamento bilaterale del vago ha diminuito la media del ciclo cardiaco ed eliminato l'RSA. Entrambi i parametri si sono ristabiliti con il riscaldamento.

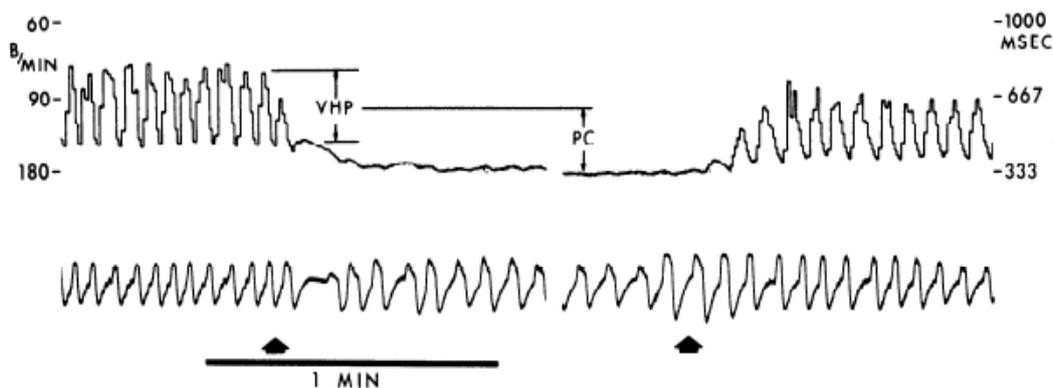


Figura 1.5.1 Effetto del raffreddamento vagale bilaterale. In alto: ciclo cardiaco, in basso: respirazione. Le variazioni respiratorie del ciclo cardiaco (VHP) sono eliminate, il ciclo cardiaco medio (P) è ridotto. Il riscaldamento ha ripristinato le condizioni originali.

Per tutti i cani testati, la VHP è stata plottata in funzione del PC, dove è mostrata una relazione lineare. La VHP è stata anche plottata in funzione della media del ciclo cardiaco prima del raffreddamento, per avere una misura di comparazione. Per quando il coefficiente di correlazione sia alto, per ogni animale il coefficiente di correlazione tra VHP e P è più piccolo di quello tra VHP e PC (Figura 1.5.2 e 1.5.3). Ciò conferma l'ipotesi che l'RSA, come misura quantitativa del grado di controllo della frequenza cardiaca, è mediata dall'attività parasimpatica.

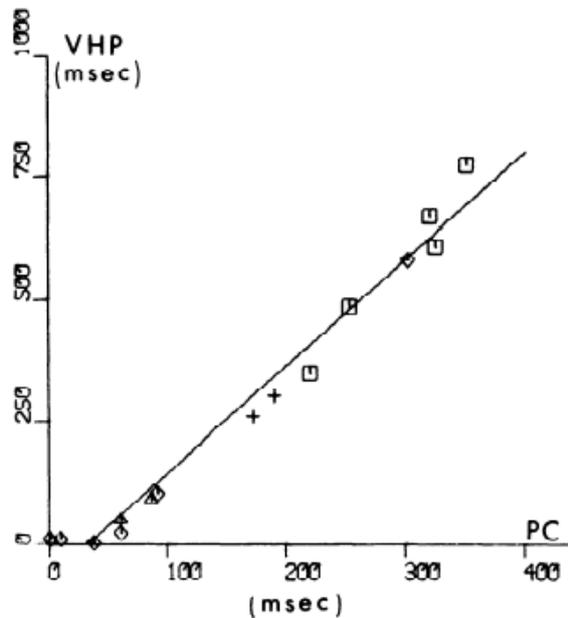


Figura 1.5.2 Relazione tra variazioni respiratorie nel ciclo cardiaco (VHP) e controllo parasimpatico (PC). Si noti la relazione in linea retta. Coefficiente di correlazione: 0,986

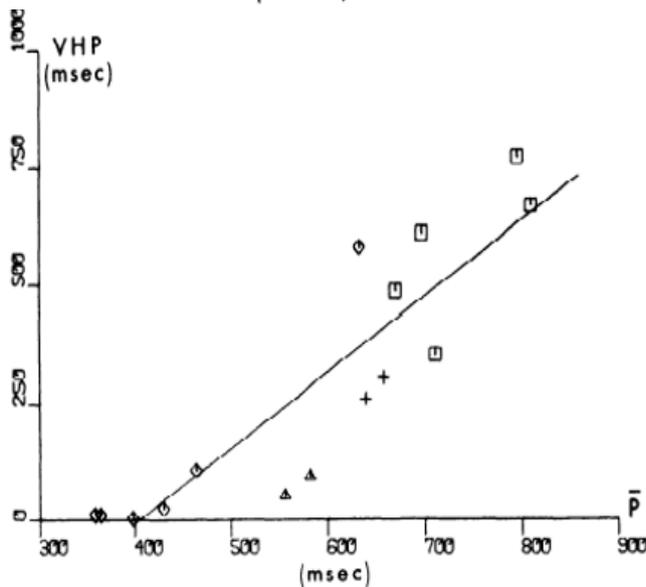


Figura 1.5.3 Relazione tra le variazioni respiratorie del ciclo cardiaco (VHP) e il ciclo cardiaco medio (P). Si noti che l'adattamento in linea retta è più scarso che in Fig 3. Coefficiente di correlazione: 0,888

Successivamente a Katona e Jih (1975) molti studi di validazione dell'RSA e della frequenza cardiaca come indici vagale sono stati caratterizzati da un disegno *within-subject*. Studi sviluppati con l'intento di monitorare le differenze individuali nell'RSA e nella frequenza cardiaca come indici di misurazione del tono vagale cardiaco, hanno riscontrato risultati contrastanti: a volte trovando una forte correlazione (Fouad et al., 1984); mentre altre volte, si sono trovati contributi indipendenti alla misurazione del tono vagale cardiaco (Kollai e Kollai, 1992; Kollai e Mizsei, 1990; Maciel et al., 1985). In uno studio *within-subjects* di Grossmann e

Kollai (1993) sono stati fatti svolgere ai soggetti una serie di task. Ogni soggetto svolgeva questi task in 2 sessioni: sotto nessun farmaco; e un singolo e doppio blocco autonomico (iniezione di propranololo e atropina). I task riguardavano: a) 3 minuti di impugnatura; b) un test di massimo respiro profondo; c) stimolazione uditiva del ciclo respiratorio a 3,4,6,8 e 10 secondi, impiegando il 50% di tempo in inspirazione, e l'altro 50% di tempo in espirazione, in cui i soggetti stimolavano il proprio respiro usando un tono uditivo che segnalasse l'inspirazione e l'espirazione (ogni condizione di stimolazione aveva una lunghezza di 5 minuti). Per ogni individuo sono state analizzate le correlazioni del ciclo respiratorio con il controllo vagale inspiratorio parasimpatico, in condizioni baseline di riposo e di stimolazione della respirazione, trovando una correlazione forte tra i parametri respiratori e il controllo vagale inspiratorio. Le differenze individuali nel controllo vagale inspiratorio erano correlate alle differenze nel tono vagale cardiaco e al ciclo cardiaco di baseline. L'RSA è risultato solo moderatamente correlato al tono vagale cardiaco ed è ancora meno correlato al controllo vagale inspiratorio (Tabella 1.5.4).

	CVT	IVC _R	Heart period
IVC _R	0.949**		
Heart period	0.768**	0.822**	
RSA	0.490*	0.205	0.109

Note: N = 29.

*p < .01. **p < .001.

Tabella 1.5.4 Coefficienti di correlazione di Pearson tra i livelli a riposo del ciclo cardiaco, controllo cardiaco vagale inspiratorio residuo (IVC_R), aritmia sinusale respiratoria (RSA) e tono vagale cardiaco (CVT)

Inoltre, non è risultata nessuna significatività del ciclo cardiaco per le differenti stimolazioni respiratorie, nonostante ci fosse un effetto per il farmaco. Il ciclo cardiaco non è cambiato dalla condizione di riposo a quella di stimolazione o tra le differenti lunghezze del ciclo delle condizioni di stimolazione della respirazione. Un'analisi simile è stata fatta per l'RSA, che ha prodotto effetti significativi per il farmaco e la stimolazione della respirazione; in aggiunta, l'allungamento del ciclo respiratorio era associato con un aumento dell'ampiezza dell'RSA (Figura 1.5.5).

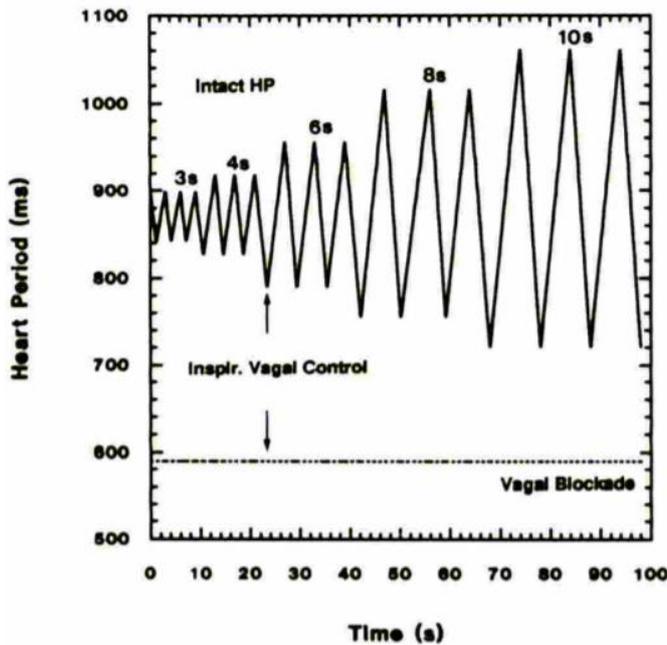


Figura 1.5.5 Variazioni del ciclo cardiaco in condizioni di respirazione ritmata intatta (linea continua) e blocco parasimpatico (linea tratteggiata). I cinque livelli del ciclo cardiaco minimi e massimi rappresentano la media a valle di RSA e i valori di picco, rispettivamente, per le condizioni di respirazione stimolata a cicli respiratori di 3, 4, 6, 8 e 10 secondi. Le differenze tra le valli e i picchi indicano la grandezza media dell’RSA per ogni condizione di stimolazione. La differenza tra i minimi del ciclo cardiaco e il livello di blocco parasimpatico del ciclo cardiaco riflette, per ogni stimolazione, la quantità media di controllo vagale cardiaco durante l’inspirazione.

La differenza tra la linea inferiore e circa il punto medio delle onde superiori dovrebbe approssimare il controllo parasimpatico tonico medio del ciclo cardiaco.

Questi risultati indicano che variazioni nel ciclo respiratorio hanno alterato l’ampiezza dell’RSA, dove invece il ciclo cardiaco rimaneva invariato, e che l’RSA veniva esaltata nella condizione di blocco beta-adrenergico. Si è investigato anche se le differenze individuali in RSA sotto condizione di stimolazione del respiro fornissero un indice più sensibile rispetto al tono vagale cardiaco dell’RSA sotto respirazione spontanea, durante una condizione di riposo. La tabella 1.5.6 mostra le correlazioni interindividuali tra il tono cardiaco parasimpatico e l’RSA nelle condizioni di respiro spontaneo e controllato. Nonostante i coefficienti di correlazione siano leggermente più alti per 4 di 5 condizioni di respirazione controllata e significativi, c’è solo un massimo del 40% di varianza condivisa. Per cui l’RSA, anche sotto condizioni di respirazione controllata, non riflette le variazioni individuali nella media del controllo parasimpatico del cuore. Le variazioni nella respirazione possono perturbare l’associazione *within-subject* tra l’ampiezza dell’RSA e il tono vagale cardiaco. Questi argomenti hanno dato spunto di dibattito per l’interpretazione neurofisiologica dell’RSA e per l’efficacia di metodi specifici per quantificarla.

	CVT	RSA _{Rest}	RSA _{PB3}	RSA _{PB4}	RSA _{PB6}	RSA _{PB8}
RSA _{Rest}	0.490*					
RSA _{PB3}	0.306	0.579*				
RSA _{PB4}	0.581*	0.739*	0.670*			
RSA _{PB6}	0.637*	0.653*	0.615*	0.882*		
RSA _{PB8}	0.548*	0.544*	0.480*	0.680*	0.866*	
RSA _{PB10}	0.546*	0.301	0.320	0.444*	0.653*	0.871*

Note: N = 29. PB = paced breathing; number indicates respiratory period.
*p < .05.

Tabella 1.5.6 Correlazioni di Pearson tra il tono vagale cardiaco (CVT) e l’RSA a riposo e stimolata

1.6 RSA come indice di benessere: una prospettiva polivagale

L’evidenza descritta da Porges (1992) secondo la quale la misurazione del tono vagale cardiaco (RSA), che deriva dalla frequenza cardiaca nei neonati, fornisce un indice sensibile della condizione clinica, è stata oggetto di riflessione. In particolare, lo studio di Porges (1992) ha riportato un tono vagale cardiaco più elevato (maggiore ampiezza dell’RSA) in neonati a termine in salute; un tono vagale cardiaco basso è stato documentato in neonati prematuri. Questi risultati sono stati contestati da alcuni neonatologi, i quali sostenevano che un tono vagale cardiaco molto elevato potrebbe essere letale, riferendosi alla bradicardia. La bradicardia, quando osservata durante il parto, potrebbe essere indice di distress fetale. Allo stesso modo, bradicardia e apnea sono indicatori importanti di rischio nei neonati (Porges, 2009). Come osservato nello studio di Reed, Ohel, David e Porges (1999), la bradicardia fetale si presentava solo quando l’RSA era depressa, per cui si osservava un ritmo respiratorio nella frequenza cardiaca del feto anche in assenza di grandi movimenti della gabbia toracica associati alla respirazione che si presenta dopo il parto. Queste osservazioni hanno sollevato la domanda di come i meccanismi vagali potessero mediare entrambe la bradicardia e l’RSA, ipotizzando che ci fosse la possibilità della presenza di due misure della frequenza cardiaca con origini vagali: l’RSA come protettiva e la bradicardia come potenzialmente letale. Basandosi su una delle premesse fondamentali della teoria polivagale secondo cui l’RSA e la bradicardia siano mediate da branche differenti del vago, è stato ipotizzato che la bradicardia fosse mediata dal nucleo motore dorsale del vago e che la soppressione della variabilità della frequenza cardiaca (che si traduce in una ridotta ampiezza dell’RSA) fosse mediata dal nucleo ambiguo (Porges, 1995a). La teoria polivagale fornisce una spiegazione plausibile dei meccanismi neurofisiologici che mediano le decelerazioni della frequenza cardiaca. In particolare, si propone che sia le accelerazioni transitorie della frequenza cardiaca che la depressione dell’RSA riflettano un ritiro del tono vagale determinato dalle vie vagali mielinizzate, che hanno origine nel nucleo ambiguo. Funzionalmente il

ritiro del tono vagale, che ha origine nel nucleo ambiguo, si traduce in una vulnerabilità maggiore del pacemaker cardiaco alle influenze simpatiche e all'azione delle vie vagali non mielinizzate più primitive, aventi origine nel nucleo motore dorsale del vago, che può contribuire alla bradicardia clinicamente rilevante. Se ciò viene osservato, le decelerazioni della frequenza cardiaca sarebbero anticipate da una transitoria accelerazione della frequenza cardiaca in un contesto di bassa ampiezza dell'RSA. Il recupero dalle decelerazioni della frequenza cardiaca sarebbe caratterizzato da un aumento in RSA, riflettendo l'aggiustamento del tono vagale del nucleo ambiguo. Lo studio di Reed et al. (1999) ha voluto utilizzare la teoria polivagale, e quindi queste premesse, come modello per interpretare il pattern di frequenza cardiaca nei neonati. E' stato dimostrato che in tutti i soggetti, ogni decelerazione era preceduta da un'accelerazione transitoria della frequenza cardiaca; i livelli di post decelerazione dell'RSA erano significativamente più elevati rispetto ai livelli di pre decelerazione in tutti i soggetti (Figura 1.6.1).

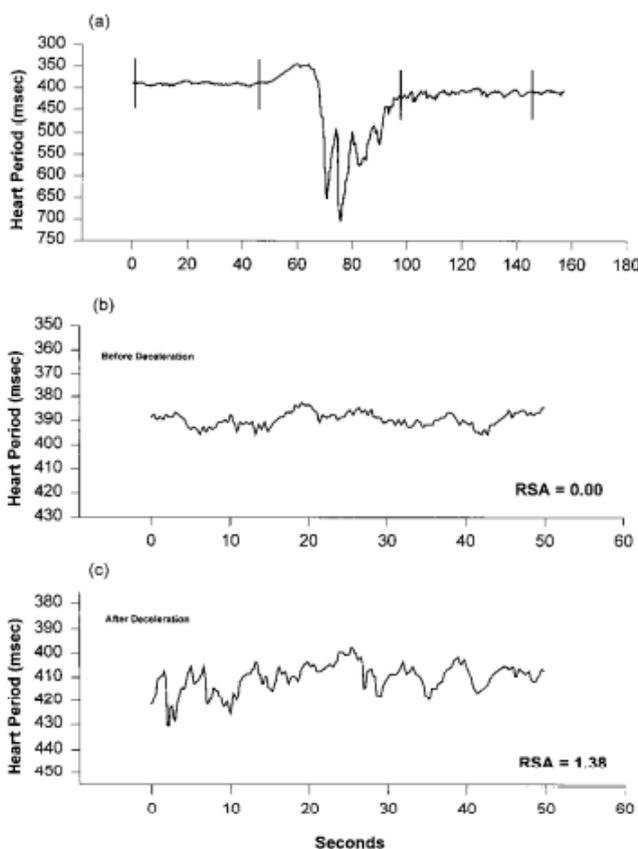


Figura 1.6.1 Modello del ciclo cardiaco che dimostra l'aumento di RSA in seguito a una decelerazione; (b) Il segmento di 30 secondi prima della decelerazione mostra RSA di bassa ampiezza; (c) Il segmento di 30 secondi successivo alla decelerazione mostra un' RSA di ampiezza maggiore

Da notare anche l'aumento della variabilità della frequenza cardiaca (HRV) e l'indice quantificato dell'ampiezza dell'RSA. Convergente con l'aumento in RSA, la baseline di post decelerazione stabilizzata era caratterizzata da una frequenza cardiaca più lenta (cicli cardiaci più lunghi). Tutti i soggetti hanno mostrato un aumento della media nel ciclo cardiaco dai livelli di pre decelerazione a quelli di post decelerazione. Nonostante il numero delle decelerazioni per ogni soggetto variasse, 18 delle 19 decelerazioni osservate in 6 neonati (95%) erano associate ad un aumento dell'RSA; e 12 episodi (65%) erano associate con un rallentamento della

frequenza cardiaca durante la fase di recupero post decelerativo. In questo studio sono stati osservati anche casi di morte fetale che fornissero una dimostrazione della bradicardia clinicamente rilevante, presentatasi in un pattern di frequenza cardiaca priva di RSA. La figura 1.6.2a mostra che il pattern di frequenza cardiaca è caratterizzato da frequente bradicardia; nella figura 1.6.2b è plottato un evento bradicardico indicato dalle due linee tratteggiate in 6a; la figura 6c amplifica il pattern che precede la bradicardia.

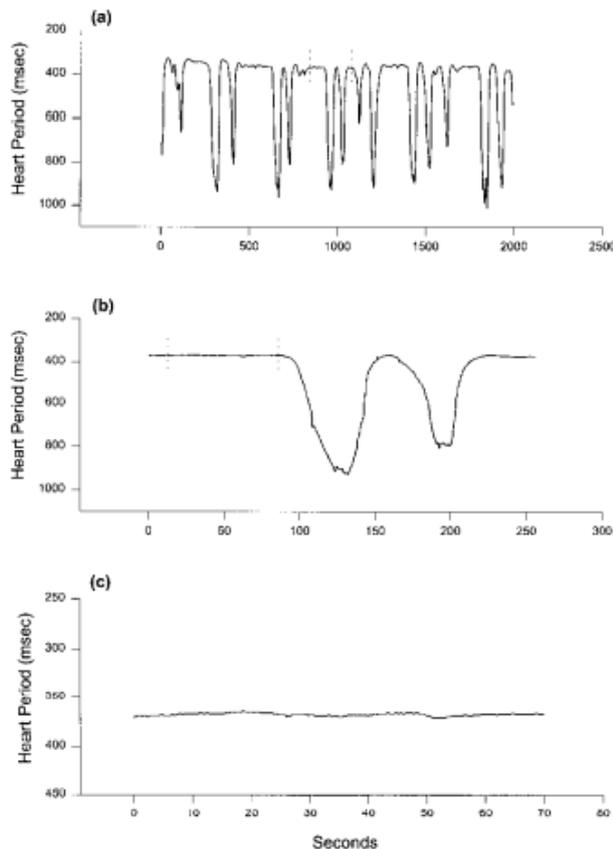


Figura 1.6.2 Segmento del ciclo cardiaco, mostrato con ingrandimento crescente da (a) a (c), raccolto da un feto idrocefalico che dimostra la frequente e grave attività bradicardica che può verificarsi in assenza di RSA.

Si può notare che la tachicardia transitoria non precedeva nessuna delle bradicardie, suggerendo l'incapacità di ulteriore ritiro del tono vagale del nucleo ambiguo, già cronicamente depresso. Tuttavia, in nessuno dei feti è stata trovata una correlazione significativa tra l'RSA e l'ampiezza della bradicardia. In base ai dati rilevati, la teoria polivagale rappresenterebbe un modello utile per la spiegazione dei pattern di frequenza cardiaca fetale e nel predire la probabilità di

decelerazioni durante il parto normale. In accordo con la teoria, le decelerazioni della frequenza cardiaca fetale potrebbero essere mediate dalle vie vagali non mielinizzate del nucleo motore dorsale del vago, in assenza dell'influenza di sistemi vagali filogeneticamente più recenti (vie mielinizzate del nucleo ambiguo). L'accelerazione transitoria nella frequenza cardiaca fetale suggerisce che le vie vagali del nucleo ambiguo possono essere utilizzate come un "freno vagale" per regolare la frequenza cardiaca. La rimozione transitoria del freno vagale produrrebbe un'accelerazione a breve latenza e una reintegrazione del freno vagale produrrebbe un rallentamento immediato della frequenza cardiaca a livelli più ottimali. Questo significherebbe che l'accelerazione transitoria fornirebbe un'indicazione che il sistema vagale modulato dal nucleo ambiguo avrebbe un ruolo nella regolazione e controllo della frequenza cardiaca fetale. Lo studio attuale offre un esempio a sostegno dell'ipotesi che una ridotta RSA sia associata ad una maggiore probabilità di attività bradicardica e bassa variabilità della

frequenza cardiaca (Dawes et al., 1993). Pertanto, il ruolo protettivo del nucleo ambiguo proposto dalla teoria polivagale, e l'alto livello di RSA associato al tono del nucleo ambiguo, è anche coerente con la visione della variabilità della frequenza cardiaca come un indicatore positivo del benessere del feto (Kruse, 1982).

2. Sistema vagale e disregolazione emotiva

2.1 La teoria polivagale: correlazione tra tono vagale ed emozioni

La teoria polivagale delle emozioni propone che l'evoluzione del sistema nervoso autonomo fornisca un principio organizzativo per spiegare il significato adattivo dei processi affettivi. Essa propone che l'evoluzione del SNA di mammifero, in particolare i centri regolatori troncoencefalici del vago, forniscano dei substrati per le esperienze emozionali ed i processi affettivi, necessari per il comportamento sociale nei mammiferi (Porges, 1997). Come proposto da Darwin e Bernard, il sistema nervoso parasimpatico e, in modo specifico il nervo vago, sono correlati allo stato emozionale. Molti ricercatori hanno investigato questo collegamento, documentando che il tono vagale cardiaco, una componente del controllo parasimpatico, sia correlato alla regolazione emotiva (Porges, 1991; Porges e Doussard-Roosevelt, 1997). Il tono vagale cardiaco, misurato tramite RSA, è stato dimostrato essere correlato a processi emotivi e alle richieste metaboliche: cambiamenti nell'ampiezza dell'RSA rappresentano una "centrale di comando" nella regolazione delle vie efferenti vagali che originano nel nucleo ambiguo e terminano nel cuore, faringe, laringe, bronchi ed esofago. Questi cambiamenti nella regolazione del nucleo ambiguo supportano l'espressione delle emozioni e della comunicazione attraverso la regolazione dell'output metabolico e, quindi, lo shift della frequenza cardiaca (Porges, 1994). Basandosi sulla teoria polivagale, ci si aspetterebbe uno shift nello stato affettivo parallelo all'RSA. Ad esempio, l'elicitazione di un'emozione negativa risulterebbe in un sistematico ritiro del tono vagale lungo il nucleo ambiguo per produrre comportamenti di attacco o fuga. Al contrario, uno shift verso uno stato affettivo piacevole sarebbe associato ad un aumento dell'RSA (Porges, 1995a). Uno studio di Bazhenova et al. (2001) supporta questa ipotesi, enfatizzando le dinamiche del cambiamento dell'RSA durante lo shift degli stati affettivi: la manipolazione dello stato affettivo ha provocato l'arresto dell'RSA quando un bambino passava ad uno stato affettivo negativo. Inoltre, quando il bambino passava a stati affettivi più positivi, l'RSA aumentava significativamente. La teoria polivagale non trascura l'importanza del ruolo del nucleo motore dorsale del vago nell'esperienza emozionale: il DMNX è critico nella regolazione della motilità gastrica (Uvnas-Moberg, 1989), una delle dimensioni dell'attività fisiologica parallela

all'esperienza emozionale e allo stress. Uvnas- Moberg (1987, 1994) propongono una teoria che enfatizza proprio il ruolo del nucleo motore dorsale del vago nella regolazione di ormoni gastrointestinali e di stati emozionali come lo stress, la fame e la sazietà.

2.2 Sistema nervoso autonomo (SNA) e stress

Il sistema nervoso autonomo (SNA) risponde sia ai bisogni viscerali dell'organismo, che alle sfide ambientali esterne: eventuali minacce alla sopravvivenza potrebbero promuovere un massivo ritiro del tono parasimpatico e una reciproca eccitazione del tono simpatico. Il trade off tra bisogni esterni ed interni potrebbe essere utilizzato per sviluppare nuove definizioni di stress e omeostasi. Secondo questo modello, lo stress e l'omeostasi sarebbero interdipendenti: l'omeostasi riflette la regolazione degli organi viscerali, mentre lo stress riflette l'affrancamento dei bisogni viscerali in risposta ai bisogni esterni; per cui, la misurazione del tono parasimpatico potrebbe fornire una variabile indice per definire lo stress e la vulnerabilità allo stress.

In assenza di richieste ambientali sfidanti, il sistema nervoso parasimpatico, attraverso il vago, promuove funzioni associate a processi ristorativi e di crescita rallentando la frequenza cardiaca, in modo tale da soddisfare i bisogni viscerali dell'organismo, e quindi ottimizzare la funzione viscerale interna. Tuttavia, in risposta a richieste ambientali, i processi omeostatici sono compromessi e il SNA supporta un aumento dell'output metabolico per fronteggiare queste sfide esterne tramite il ritiro vagale e l'eccitazione simpatica. In questo modo, il sistema nervoso simpatico ottimizza la relazione dell'organismo con l'ambiente esterno (Porges, 1992; Porges, 1994). Nel mantenimento delle funzioni corporee e nelle reazioni a situazioni stressanti, le fibre afferenti del SNA sono di importanza cruciale. Il feedback afferente proveniente dagli organi viscerali, regolano spesso il tono parasimpatico e ha un leggero impatto sul sistema simpatico. Le risposte autonome agli stimoli esterni, come la nocicezione e l'attenzione, producono una diminuzione del tono parasimpatico. Vi è un aumento complementare nel tono simpatico se lo stimolo è di intensità elevata e di una durata prolungata, oppure se associato a condizioni nocicettive o di intensa stimolazione. In risposta a richieste metaboliche, le due branche del SNA funzionano sinergicamente in modo tale da massimizzare l'output cardiovascolare. Il SNA, inoltre, è impegnato nella regolazione delle vie afferenti viscerali nel tentativo di mantenere l'omeostasi e di promuovere la stabilità fisiologica (Porges, 1992).

2.3 Tono vagale e omeostasi

Quando i bisogni interni non sono adeguatamente soddisfatti dal sistema nervoso parasimpatico (tono parasimpatico depresso), l'organismo sperimenta stress. Alla luce di ciò, come sottolineato in precedenza, la misurazione del tono parasimpatico potrebbe rappresentare un indice utile per definire lo stress e la vulnerabilità allo stress. L'omeostasi come costrutto è stato introdotto per descrivere ed enfatizzare la regolazione dinamica che gli organismi implementano per mantenere gli stati viscerali all'interno di un range funzionale. Nel modello proposto, il sistema nervoso parasimpatico favorisce i bisogni viscerali (omeostasi), e il sistema nervoso simpatico risponde a sfide ambientali esterne: un ritiro del tono parasimpatico in risposta ad una sfida ambientale potrebbe definire lo stress; mentre lo stato del sistema simpatico non rappresenterebbe la caratteristica che definisce lo stress o la vulnerabilità allo stress. Le risposte allo stress e la vulnerabilità allo stress potrebbero essere indicizzate senza grandi cambiamenti nel tono simpatico. E' importante notare che in molte situazioni con individui sani il ritiro transitorio del tono parasimpatico sarà parallelo ad un aumento del tono simpatico. Al contrario, molti individui compromessi potrebbero non esibire una reattività simpatica e il tono simpatico potrebbe essere basso. In più questi individui, avendo un tono parasimpatico basso, sarebbero clinicamente valutati come cronicamente stressati o fisiologicamente instabili. Ciò suggerisce che l'omeostasi potrebbe essere definita come uno stato autonomico che fornisce i bisogni viscerali in assenza di sfide ambientali esterne: questo stato è rappresentato da un alto livello di tono parasimpatico. Lo stress, invece, dovrebbe essere definito come lo stato autonomico che riflette una distruzione dell'omeostasi dovuto ad un ritiro del tono parasimpatico. Inoltre, gli individui che esibiscono problemi di omeostasi (basso tono parasimpatico) avrebbero maggiore vulnerabilità allo stress (Porges, 1992; Porges, 1995b). Come è stato già discusso, il tono vagale cardiaco è riflesso nell'ampiezza del ritmo della frequenza cardiaca associata alla frequenza della respirazione spontanea. Ricerche recenti hanno fornito evidenza empirica che l'ampiezza dell'RSA riflette in modo accurato l'influenza efferente del nervo vago sul cuore. Il pattern di frequenza cardiaca riflette il feedback tra il sistema nervoso centrale e i recettori autonomici periferici. La sorgente principale della variabilità della frequenza cardiaca è mediata da aumenti e diminuzioni fasiche negli output efferenti neurali tramite il vago al cuore (Porges et al., 1982): sotto molte condizioni, come altre misure del controllo omeostatico, più è grande il range degli aumenti e diminuzioni fasiche, più l'individuo è in salute, per cui l'individuo sano è caratterizzato da un pattern di frequenza cardiaca incostante. Ad esempio, con neonati ad alto rischio, è presente un'attenuazione del range delle funzioni omeostatiche: parallelamente a questo processo, vi è anche una riduzione

nel tono vagale cardiaco (Fox e Porges, 1985; Porges, 1988). La variabilità della frequenza cardiaca è un marker dell'efficienza dei meccanismi di feedback neurali che potrebbero indicare uno stato di salute o la capacità di un individuo di organizzare le proprie risorse fisiologiche per rispondere adeguatamente. Per cui, una migliore variabilità fisiologica organizzata corrisponderà ad un più ampio range di comportamenti. La variabilità organizzata è dovuta a feedback dinamici, per cui è caratterizzata da variazioni ritmiche ad un livello costante. Stati di limitata variabilità di frequenza cardiaca avrebbero un'influenza vagale attenuata sul cuore; stati caratterizzati da influenze vagali attenuate dovrebbero essere corrisposte da una flessibilità comportamentale ridotta in risposta a richieste ambientali (Porges, 1992).

2.4 Omeostasi: segnali di una competente autoregolazione

Mantenere l'omeostasi fisiologica è cruciale per la sopravvivenza. L'omeostasi non rappresenta un processo passivo in cui i sistemi fisiologici rimangono costanti; invece, è un processo attivo, modulato al livello neuronale in cui i sistemi fisiologici variano entro dei range: quando l'output di un sistema è oltre il livello funzionale, il livello di output diminuisce progressivamente nel range funzionale; quando l'output cala al di sotto del livello funzionale, l'output aumenta progressivamente fino al raggiungimento del range funzionale. Un sistema fisiologico sano presenta un ritmo caratteristico che fornisce delle prove osservabili dello status del sistema nervoso: la pressione sanguigna, la respirazione, la frequenza cardiaca e la temperatura presentano dei ritmi che forniscono informazioni cliniche rilevanti, indicatori della qualità del feedback che caratterizza il sistema nel tentativo di mantenere l'omeostasi. Misurazioni delle oscillazioni della frequenza cardiaca, come l'aritmia sinusale respiratoria (RSA), riflettono la comunicazione bidirezionale tra il sistema cardiovascolare periferico e il cervello. Sotto specifiche richieste ambientali che richiedono cambiamenti nell'output metabolico (risposte stress-correlate, attenzione, social engagement, disturbi), le caratteristiche del feedback, l'ampiezza, la valenza e il ciclo potrebbero cambiare. Per cui l'interesse nel monitorare il tono vagale cardiaco, come un marker di autoregolazione fisiologica, è giustificato. Quando il sistema nervoso è compromesso e il feedback neurale che regola i processi cardiopolmonari è deficitario, potrebbero presentarsi disfunzioni come apnea e bradicardia (Porges, 1996). Lo studio di Porges (1992) illustra il pattern di frequenza cardiaca della durata di 2 minuti e l'ampiezza dell'RSA in neonati dormienti. La figura 2.4.1 in alto illustra il pattern dei neonati ad alto rischio; mentre la figura in basso illustra il pattern di neonati sani a termine. La linea superiore di ogni

figura illustra la frequenza cardiaca continua di 2 minuti; la linea inferiore rappresenta l'ampiezza dell'RSA calcolata per ogni sequenza di 10 secondi all'interno dei 2 minuti.

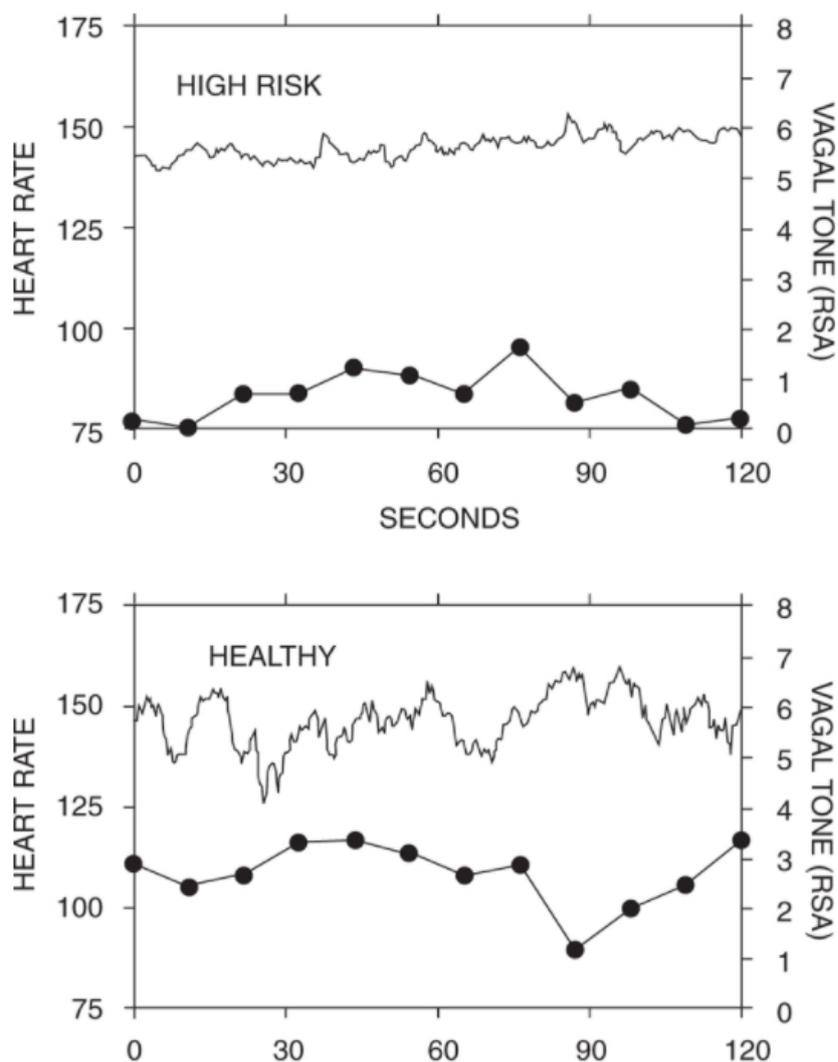


Figura 2.4.1 Frequenza cardiaca battito a battito e aritmia sinusale respiratoria (RSA). Il pannello superiore illustra i dati di un neonato pretermine ad alto rischio monitorato a termine. Il pannello inferiore illustra i dati di un neonato sano a termine monitorato entro 36 ore dal parto. I dati sono stati raccolti durante il sonno. In entrambi i pannelli, la riga superiore illustra la frequenza cardiaca da battito a battito e la riga inferiore illustra l'RSA calcolata per segmenti sequenziali di 10 secondi.

Si può notare che, anche durante il sonno, la frequenza cardiaca non è costante. Inoltre, i neonati a termine hanno maggiore variabilità della frequenza cardiaca rispetto ai neonati pretermine ad alto rischio: si può identificare nella differenza tra i due pattern nei rapidi cambiamenti nella frequenza cardiaca che si presentano ogni 1 a 3 secondi. Queste oscillazioni sono associate alla respirazione e l'ampiezza di queste oscillazioni (RSA) riflette il tono vagale cardiaco. La figura 2.4.2 illustra la distribuzione di frequenza dell'ampiezza dell'RSA per entrambe le categorie di neonati: 125 neonati a termine e 112 neonati in terapia intensiva neonatale (NICU).

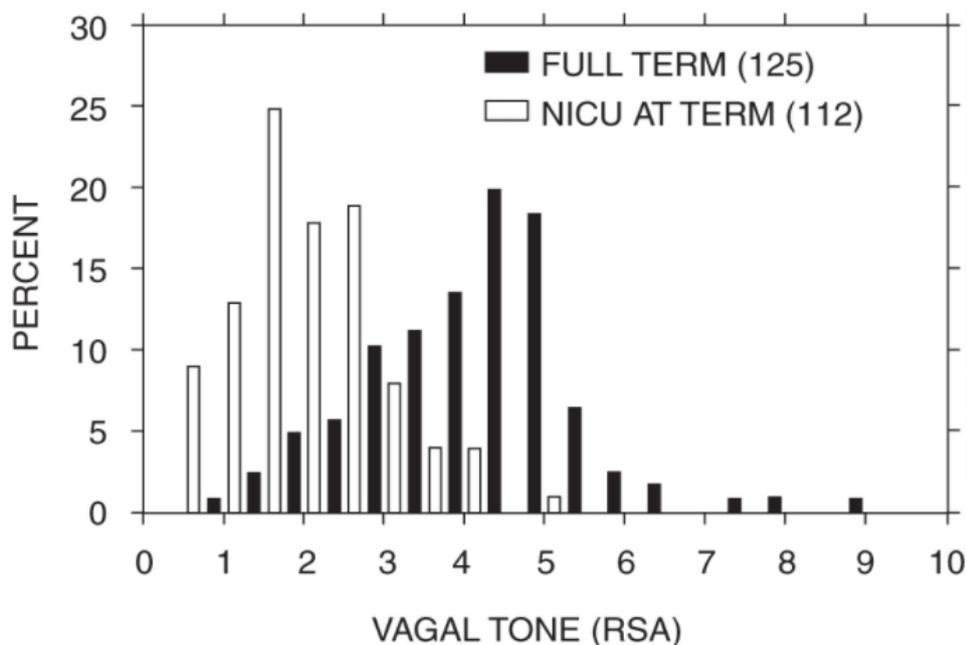


Figura 2.4.2 Distribuzione dell'aritmia sinusale respiratoria (RSA) per i neonati normali a termine e neonati in terapia intensiva neonatale (NICU)

Dal grafico si nota che i neonati ad alto rischio hanno un tono vagale cardiaco significativamente più basso rispetto ai neonati a termine. Considerando che la frequenza respiratoria potrebbe influenzare la quantificazione dell'RSA, la respirazione è stata monitorata su un subset di 47 neonati a termine e 62 neonati in NICU: la respirazione era significativamente più accelerata per i neonati in NICU. Con questi risultati, è stata dimostrata la relazione significativa tra la gravità della condizione clinica e RSA: un'ampiezza maggiore dell'RSA corrisponde a neonati più in salute. Questo illustra come la misurazione del tono vagale cardiaco quantificando l'RSA, potrebbe fornire un indice significativo della vulnerabilità allo stress. Consistente con il modello dello stress e della vulnerabilità allo stress, i neonati in NICU hanno un tono parasimpatico limitato al fine di regolare il loro stato interno, e sono allo stesso tempo confrontati con le richieste ambientali. Come è stato ripetuto precedentemente, il sistema vagale risponde ai bisogni di cambiamento dell'organismo. Il sistema vagale reagirà selettivamente aumentando o diminuendo la sua influenza sulla periferia del corpo: questo si può osservare nel ritiro del tono vagale per aumentare la frequenza cardiaca per supportare le richieste metaboliche; o in un aumento del tono vagale per regolare la digestione e la motilità gastrica.

Un altro studio di Porges (1995b) attesta che la quantificazione dell'ampiezza dell'RSA è un indice attendibile nella valutazione la regolazione tonica e fasica delle vie vagali che originano nel nucleo ambiguo. La misurazione di questa componente del tono vagale è proposta come metodo per valutare lo stress e la vulnerabilità allo stress.

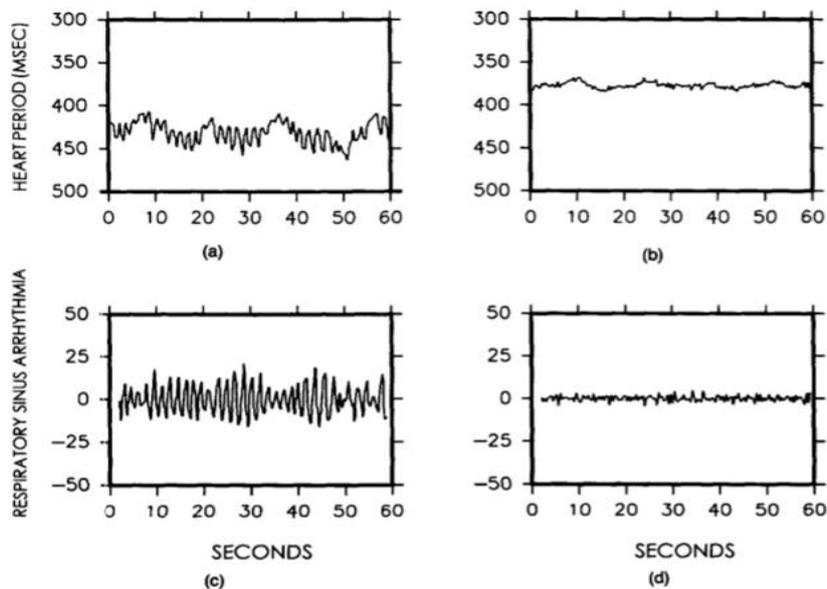


Figura 2.4.3 I pannelli superiori (a,b) illustrano un ciclo cardiaco di un minuto da battito a battito (cioè, il tempo tra i battiti in msec) per un neonato a basso rischio (A) e un neonato ad alto rischio (B). I pannelli inferiori (c,d) illustrano il ciclo cardiaco che definisce l’RSA in ogni neonato.

La figura 2.4.3, anche in questo studio, mostra il pattern del ciclo cardiaco per neonati ad alto rischio e a basso rischio misurato durante il sonno: la figura 1 a,b illustra il ciclo cardiaco di 60 secondi; mentre la figura 1 c,d illustra la componente del ciclo cardiaco che definisce l’aritmia sinusale respiratoria (RSA). Le figure in basso derivano dal filtraggio digitale del ciclo cardiaco per mostrare solo la variabilità del ciclo cardiaco associato all’RSA. Comparando i neonati ad alto rischio (fig. 1b) ai neonati a basso rischio (fig. 1a), si nota che quest’ultimi presentano più variabilità battito a battito e rapide oscillazioni associate con la frequenza respiratoria. Inoltre, i neonati a basso rischio queste oscillazioni hanno una frequenza respiratoria con un’ampiezza approssimativamente di 10 secondi (a). Al contrario, i neonati ad alto rischio hanno un pattern del ciclo cardiaco più piatto (minore variabilità battito a battito) e, nella figura inferiore, non è presente un ritmo respiratorio identificato.

La figura 2.4.4 illustra la distribuzione di frequenza del tono vagale per campioni di neonati ad alto rischio (n=116) e a termine (n=125).

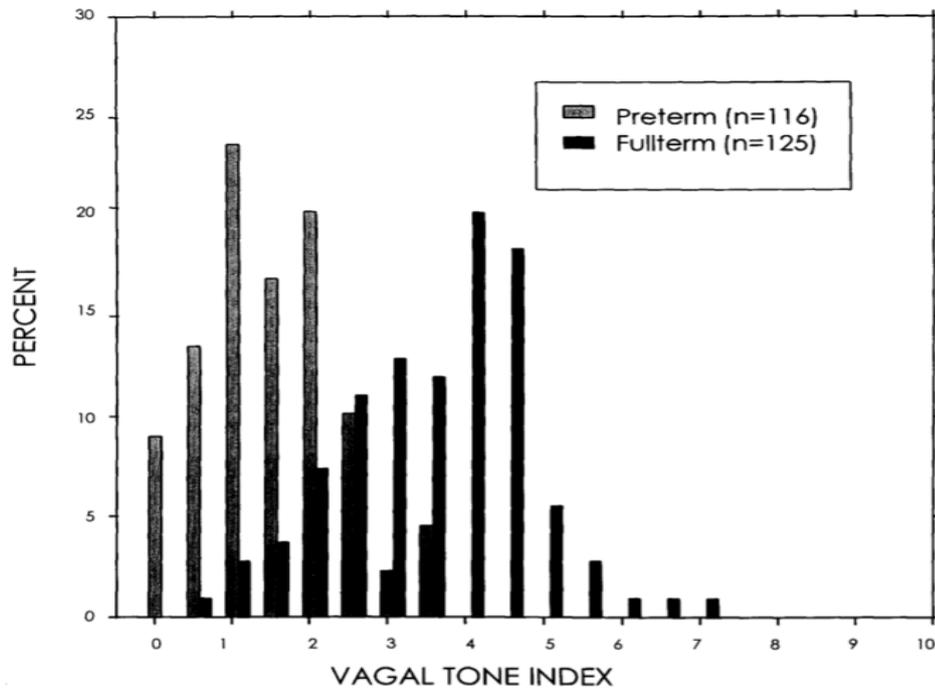


Figura 2.4.4 Distribuzione delle stime del tono vagale cardiaco per neonati normali a termine e neonati in NICU.

Si evidenzia che le distribuzioni dell'indice del tono vagale erano significativamente differenti: la media del tono vagale cardiaco era 3.8 per i neonati in salute; e per i neonati ad alto rischio 1.7. Inoltre, per determinare se queste differenze fossero dovute all'età gestazionale, diversa per ogni gruppo di neonati, e per determinare se la misura del tono vagale fosse sensibile allo stato di salute indipendentemente dall'età di gestazione, sono stati comparati neonati a termine e ad alto rischio con un'età gestazionale tra le 32 e 34 settimane. Tutti i neonati nel gruppo ad alto rischio erano piccoli per l'età gestazionale (small-for-gestational-age) e la maggior parte aveva fattori di rischio aggiuntivi; tutti i neonati nel gruppo a basso rischio erano nella media dell'età gestazionale (average-for-gestational-age) e non avevano fattori di rischio diversi dalla prematurità. Sono state effettuate tre registrazioni settimanali., tracciate nella Fig. 2.4.5, per i gruppi pretermine ad alto rischio (n = 10) e a basso rischio (n = 13).

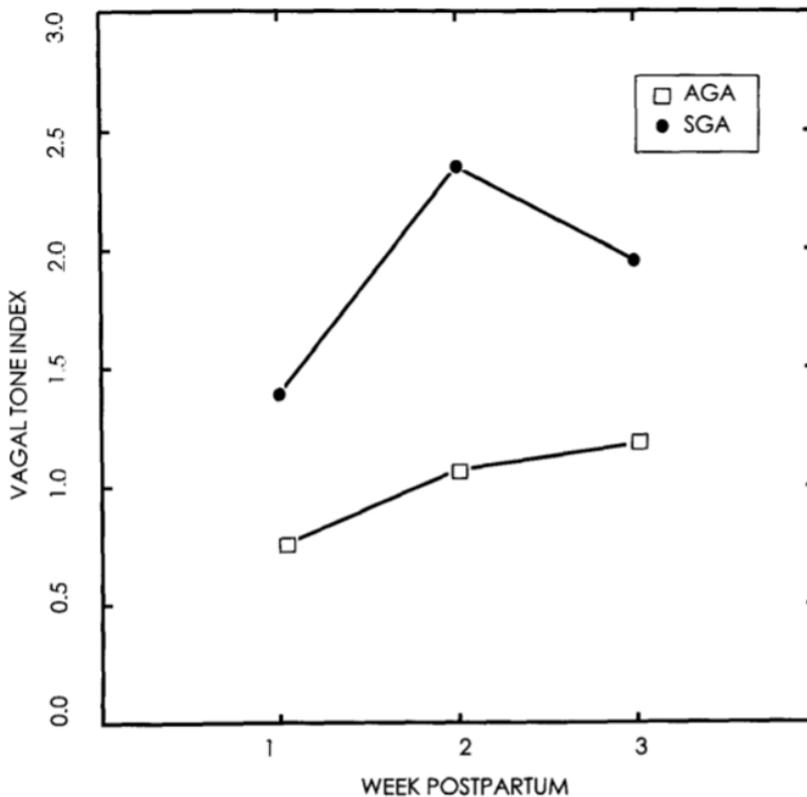


Figura 2.4.5 Stime del tono vagale raccolte durante tre sessioni (a distanza di 1 settimana) per gruppi di neonati pretermine ad alto rischio (cioè, piccolo per l'età gestazionale, SGA) e basso rischio (cioè appropriato per l'età gestazionale, AGA) abbinati per età gestazionale.

Il tono vagale cardiaco era significativamente più alto per il gruppo a basso rischio

rispetto al gruppo ad alto rischio. Questi dati supportano l'ipotesi che il tono vagale cardiaco è legato allo stato di salute e riflette lo stress fisiologico cumulativo indipendentemente dall'età gestazionale. Gli studi di cui sopra forniscono esempi di come il monitoraggio del tono vagale, in particolare sui neonati ad alto rischio, possa fornire un indice sensibile della vulnerabilità allo stress: i neonati ad alto rischio hanno un tono parasimpatico limitato per regolare il loro stato interno e sono contemporaneamente confrontati con le richieste dall'ambiente, compresa la necessità di termoregolazione e di affrontare gli stimoli sensoriali come, ad esempio, procedure mediche ritenute dolorose.

In conclusione, la misurazione del tono vagale durante il sonno o situazioni non sfidanti fornisce un indice di un feedback omeostatico normale. Durante sfide cognitive o sensoriali, il tono vagale potrebbe fornire un'indicazione di funzionamento adattivo: bassi livelli del tono vagale sono associati a popolazioni ad alto rischio, mentre una responsività vagale atipica anche in bambini con livelli vagali di base normali sembrano identificare problemi di regolazione e comportamentali (DeGangi et al., 1991; DiPietro e Porges, 1991).

2.5 Regolazione vagale cardiaca e disturbi psichiatrici correlati allo stress

Deficit nella regolazione vagale sono correlati ad una varietà di disturbi psichiatrici, come il disturbo da stress post traumatico (PTSD) (Sack et al., 2004; Sahar et al., 2001) e la depressione (Rottenberg

et al., 2005). Esiste una vasta letteratura che dimostra che la regolazione vagale cardiaca, sia in termini di livello del tono cardiaco che di efficienza della regolazione del freno vagale, sia associato a processi come la reattività emozionale e la risposta allo stress (Dale et al., 2009).

2.5.1 Regolazione vagale cardiaca: stress fisiologico e mentale negli adolescenti con depressione maggiore (MDD)

La carenza di regolazione emotiva è una caratteristica del disturbo depressivo maggiore (MDD), definito da un umore triste o umore irritabile che dura almeno 2 settimane accompagnato da cambiamenti nelle funzioni cognitive e neurovegetative (American Psychiatric Association, 2013). Pertanto, l'attività vagale cardiaca ha attirato una notevole attenzione nella ricerca relativa al disturbo depressivo.

Come già discusso, la variabilità della frequenza cardiaca (HRV), cioè le oscillazioni continue della frequenza cardiaca (HR) intorno al suo valore medio, è prevalentemente mediata dalla regolazione parasimpatica. In particolare, l'aritmia sinusale respiratoria (RSA) rappresenta un importante fenomeno fisiologico che provoca oscillazioni a breve termine della frequenza cardiaca: la frequenza cardiaca aumenta durante l'inspirazione e diminuisce durante l'espiazione. In questo aspetto, l'analisi spettrale convenzionale (lineare) dell'HRV permette di isolare le oscillazioni ad alta frequenza più rapide determinando l'RSA corrispondente all'attività vagale cardiaca (Berntson et al., 1997; Laborde et al., 2017). È importante notare che i parametri dell'RSA sono stati accettati non solo come indici del controllo vagale cardiaco ma anche come marcatori della regolazione delle emozioni (Porges, 1995a). Negli adulti, alcuni autori hanno riportato una ridotta grandezza dell'RSA nel MDD (Wang et al., 2013), tuttavia, altri studi non hanno trovato differenze tra i pazienti con depressione e i controlli (Jiang et al., 2015; Lehofer et al., 1997; Moser et al., 1998). In età adolescenziale, solo pochi studi hanno studiato l'integrità neurocardiaca legata alla depressione, indicando una ridotta regolazione cardiovagale in pazienti che soffrono di depressione maggiore già in età adolescenziale (Henje Blom et al., 2010; Koenig et al., 2016; Tonhajzerova et al., 2009, 2010). Recentemente, la reattività vagale cardiaca in risposta allo stimolo (cioè aumento vagale o ritiro vagale) ha aumentato considerevole attenzione nella ricerca psicofisiologica. Vi è un accumulo di prove che sia il controllo vagale cardiaco che la reattività legata allo stress forniscono informazioni uniche nel predire gli esiti somatici avversi e la salute mentale (Laborde et al., 2018; Salomon, 2005; Yaroslavsky et al., 2013a). Studi recenti hanno descritto un diverso pattern di regolazione cardiovagale ai fattori di stress in pazienti adulti con MDD – una reattività attenuata durante compito di discorso e un'accentuata reattività (maggiore ritiro) in risposta all'ortostatismo (Bylsma et al., 2014; Jiang et al., 2015). Da questo aspetto, è stata proposta la valutazione dei meccanismi di regolazione autonoma cardiaca in risposta allo stress

fisiologico e mentale durante una sessione come un metodo promettente per ottenere nuove informazioni sui complessi processi psicofisiologici centrali (Rash e AguirreCamacho, 2012). Pertanto, Mestanikova et al. (2019) hanno mirato a valutare il funzionamento del complesso cardiaco del riflesso vagale in risposta a entrambi gli stress mentali e fisiologici (test Go/NoGo, manovra ortostatica) in pazienti adolescenti che soffrono di MDD, utilizzando l'analisi dell'HRV convenzionale lineare e non lineare. Che si sappia, questo è il primo studio che valuta il complesso controllo vagale cardiaco in risposta a diversi fattori di stress in adolescenti con MDD. In questo studio sono stati esaminati 60 adolescenti (20 maschi e 40 femmine) con MDD all'età di 11-17 anni; il gruppo di controllo era costituito da 60 soggetti sani abbinati per sesso ed età. La diagnosi di depressione grave, e altri disturbi psichiatrici in comorbidità (es. ADHD, disturbi d'ansia) è stata classificata da un'accurata indagine clinica basata su un'intervista diagnostica non strutturata da parte di uno psichiatra infantile/adolescenziale dello staff secondo il Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali, il DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013). Il test Go/NoGo è un paradigma in cui apparivano consecutivamente un cerchio verde o la lettera X rossa al centro dello schermo per un breve periodo (la durata dello stimolo variava a seconda dello schermo, il più delle volte era di 0,5 secondi; l'intervallo tra gli stimoli era distribuito in modo casuale tra 1,5 e 3 secondi). I partecipanti sono stati istruiti a rispondere rapidamente premendo il pulsante alla presentazione dei soli stimoli Go (cerchio verde), e di non rispondere alla presenza di stimoli NoGo (lettera X rossa). L'efficienza delle prestazioni è stata valutata in termini di commissione, errori di omissione e tempo di reazione. Dal contesto psicologico, gli errori di omissione sono assunti per riflettere i sintomi di disattenzione, mentre gli errori di commissione riflettono l'impulsività (Barkley, 1997; Halperin et al., 1991); mentre il test ortostatico consiste nel cambio di postura da sdraiati alla posizione eretta ed è caratterizzato dalla redistribuzione di una notevole quantità di sangue alle estremità inferiori, che diminuisce il ritorno venoso: al fine di mantenere valori adeguati dei parametri emodinamici, il SNA risponde immediatamente con un aumento dell'attività simpatica e una concomitante diminuzione dell'attività vagale con conseguente reazione tachicardica (de Souza et al., 2014). Innanzitutto, si evince che gli adolescenti che soffrono di MDD hanno un ridotto controllo cardiovagale complessivo a riposo, durante lo stress fisiologico e mentale rispetto ai controlli sani. In secondo luogo, la reattività (ritiro vagale) era maggiore solo allo stress fisiologico-ortostatico (cambio di postura da sdraiato alla posizione eretta) indicando anomalie nel complesso funzionamento dei riflessi neurocardiaci legate alla depressione adolescenziale. Per quanto riguarda la complessa reattività vagale cardiaca, è importante considerare l'interazione tra la reattività e il controllo vagale cardiaco a riposo (Laborde et al., 2018). In particolare, nei pazienti adulti è stato trovato che il controllo vagale cardiaco a riposo

e la reattività vagale cardiaca erano indipendenti e non correlati alla depressione, ma la loro interazione prevedeva la depressione latente (Yaroslavsky et al., 2013b). Così, un alto controllo vagale cardiaco a riposo associato ad un maggiore ritiro vagale agli stress, potrebbe rappresentare un sistema fisiologico flessibile (Porges, 2007; Tonhajzerova et al., 2016). Al contrario, una bassa regolazione vagale cardiaca a riposo combinata con una maggiore diminuzione del controllo vagale cardiaco può riflettere una risposta disadattiva (Beauchaine, 2015). In questo contesto, questo studio ha rivelato una maggiore reattività cardiovascolare (ritiro) e, quindi, la reattività degli indici HRV era significativamente maggiore in risposta all'ortostatismo nel MDD rispetto ai controlli (Tabella 2.5); tuttavia, l'attività cardiovascolare a riposo era ridotta nei pazienti depressivi rispetto ai controlli, indicando un potenziale funzionamento anomalo del controllo dei riflessi neurocardiaci già nell'adolescente MDD. In contrasto ai risultati con l'ortostatismo, non è stata trovata nessuna differenza significativa tra MDD e il gruppo di controllo in risposta al test Go/NoGo (Tabella 2.5.1).

Reactivity (%)	MDD	Controls	p value
rMSSD	-63.35 (-76.51 to -51.93)	-54.14 (-67.60 to -40.42)	p = 0.003
pNN50	-96.07 (-100.00 to -85.61)	-82.76 (-92.85 to -57.44)	p < 0.001
lnHF-HRV LSP	-36.51 (-52.67 to -25.77)	-24.09 (-32.89 to -13.04)	p < 0.001
2UV%	-77.93 (-85.36 to -59.17)	-67.57 (-78.99 to -51.95)	p = 0.041
SD1	-63.4 (-76.57 to -52.10)	-54.15 (-67.61 to -40.39)	p = 0.003

Tabella 2.5 Parametri HRV in risposta all'ortostatismo. I valori sono espressi come mediana (IQR). MDD - disturbo depressivo maggiore, HRV - variabilità della frequenza cardiaca, rMSSD - quadrato medio della radice delle differenze successive della durata degli intervalli RR, pNN50-percentuale del numero di battiti cardiaci successivi che differiscono più di 50 ms, lnHF-HRV LSP-banda ad alta frequenza della variabilità della frequenza cardiaca analizzata utilizzando il metodo della frequenza variabile nel tempo con il periodogramma Lomb-Scargle con finestra. 2UV%-analisi simbolica, modelli con due diverse variazioni, SD1-deviazione standard della variabilità dell'intervallo NN a breve termine, indice del diagramma di Poincaré. Le probabilità $p < 0,05$ sono state considerate significative.

Reactivity (%)	MDD	Controls	p value
rMSSD	6.85 (-7.38 to 18.8)	3.49 (-11.94 to 22.76)	p = 0.551
pNN50	19.82 (-23.79 to 54.05)	8.93 (-17.79 to 72.31)	p = 0.843
lnHF-HRV LSP	0.48 (-8.05 to 6.02)	-2.39 (-8.53 to 6.07)	p = 0.862
2UV%	28.80 (3.57 to 85)	20.36 (-8.71 to 65.23)	p = 0.293
SD1	6.75 (-7.26 to 18.82)	3.48 (-11.81 to 22.92)	p = 0.550

Tabella 2.5.1 Parametri HRV in risposta al test Go/NoGo. Le probabilità $p < 0,05$ sono state considerate significative.

Questo risultato potrebbe essere spiegato da diverse vie neurali coinvolte nella regolazione cardiovascolare durante lo stress mentale e fisiologico. In particolare, il controllo neurocardiaco

regolato da centri di regolazione autonoma subcorticale del tronco encefalico si traduce in una risposta fisiologica ad un cambiamento posturale-simpatico dell'equilibrio verso l'iperattività simpatica associata al ritiro vagale. Al contrario, l'integrità neurocardiaca durante lo stress mentale è influenzata da centri di regolazione corticale (es. corteccia prefrontale) e sottocorticale risultanti in una maggiore varietà di risposte individuali della frequenza cardiaca. Inoltre, la traiettoria di sviluppo dell'RSA potrebbe rappresentare un fattore importante che influenza la reattività vagale. In particolare, la reattività cardiovagale indicizzata dall' RSA aumenta nei bambini fino all'età di 4 anni (Bar-Haim et al., 2000) con conseguente stabilità temporale nei bambini e giovani adolescenti (El-Sheikh, 2005; Hinnant et al., 2011), e diminuisce dall'adolescenza all'età adulta (Hollenstein et al., 2012).

Per quanto riguarda la depressione, i giovani (età 8-14 anni) caratterizzati da modello atipico di RSA, come bassa RSA a riposo e maggiore ritiro dell'RSA, hanno sperimentato i maggiori aumenti dei sintomi depressivi durante l'adolescenza (Yaroslavsky et al., 2014). Così, l'adolescenza può essere un periodo in cui la reattività atipica dell'HRV è associata ad un aumento del rischio di depressione (Hamilton e Alloy, 2016). Tuttavia, è importante sottolineare la specificità dello stimolo, poiché la maggior parte degli studi hanno valutato la reattività allo stressor emotivo o cognitivo. In particolare, mentre i bambini e gli adolescenti depressi hanno mostrato una maggiore diminuzione dell'RSA in risposta a un film triste (Pang e Beauchaine, 2013), gli studi sugli adulti hanno indicato la reattività legata alla depressione in seguito a stress cognitivi/emotivi (Rottenberg et al., 2003). In quest'ottica, lo sviluppo adolescenziale è associato a cambiamenti significativi nel funzionamento neurobiologico e cognitivo (Romeo, 2013; Spear, 2000), quindi i cambiamenti neurobiologici, comportamentali ed endocrinologici legati allo sviluppo durante il periodo vulnerabile dell'età adolescenziale potrebbero alterare le risposte fisiologiche allo stress (Spear, 2009).

2.5.2 Regolazione vagale cardiaca e disturbo da stress post-traumatico (PTSD)

Si ritiene che la disregolazione del SNA caratterizzi una varietà di disturbi psicologici, tra cui il disturbo post traumatico da stress (PTSD) (Minassian et al., 2015). Il PTSD è caratterizzato da sintomi di intrusione, evitamento, cognizioni negative e umore, e alterazioni nell'eccitazione e reattività (American Psychiatric Association, 2013) e suggeriscono anomalie nel SNA in questi pazienti. Inoltre, questo disturbo è caratterizzato dalla reattività fisiologica all'esposizione a cues interni o esterni che simboleggiano o ricordano un aspetto dell'evento traumatico (American Psychiatric Association, 1994). Due decenni di ricerca documentano reazioni di eccitazione accentuate a stimoli legati al trauma in soggetti con disturbo post traumatico da stress secondario a combattimenti, incidenti automobilistici, abuso infantile e altri traumi (Orr e Roth, 2000). Un consenso generale è

emerso anche sulla relazione tra la ricerca psicofisiologica del PTSD e il trattamento. I problemi chiave sono il condizionamento anormale della paura mediato dall'amigdala, l'eccessivo consolidamento dei ricordi traumatici sottocorticali e il fallimento dell'estinzione tramite meccanismi di inibizione corticale; trattamenti efficaci basati sull'esposizione modificano una "struttura della paura" (Foa e Kozak, 1986) con quei correlati biologici, e farmaci efficaci che modulano l'attivazione sottocorticale e/o aumentano la capacità delle strutture corticali di farlo (Pitman et al., 2000). Tuttavia, nonostante un ampio consenso sul condizionamento della paura ed elevato eccitamento psicofisiologico nel PTSD, la comprensione dei meccanismi sottostanti è limitata, in particolare per gli individui con storie di traumi gravi e cronici e con problemi generalizzati nella regolazione dell'eccitazione e delle emozioni (Ford, 1999; van der Kolk, 1996). Una maggiore frequenza cardiaca a riposo (HR) e una maggiore reattività della frequenza cardiaca a ricordi traumatici in individui con PTSD attuale, rispetto agli individui esposti al trauma senza PTSD e agli individui con altri disturbi d'ansia, sono stati spiegati come effetti di sovra attivazione associata al ramo simpatico del sistema nervoso autonomo (SNA) (Pitman et al., 2000). Negli ultimi due decenni, tuttavia, gli psicofisiologi hanno notevolmente avanzato la nostra comprensione del ramo parasimpatico del SNA, oltre al simpatico, e come entrambi si riferiscono allo stress e alla vulnerabilità allo stress (Pagani et al., 1991). Il lavoro recente ha soppiantato la visione classica, ma errata, che i rami simpatico e parasimpatico del SNA siano due sistemi strettamente antagonisti che operano lungo una singola dimensione di controllo autonomo. Berntson et al. (1991) hanno sintetizzato questa conoscenza con un modello di "spazio autonomo" costituito da due assi indipendenti, il simpatico e il parasimpatico, e tre modi diversi di controllo autonomo: reciproco (cioè, l'attività di un ramo aumenta mentre l'altro diminuisce); coattivato (cioè, entrambi aumentano insieme); e disaccoppiato (cioè, l'attività di uno aumenta o diminuisce senza alcun cambiamento concomitante nell'attività dell'altro). Il modello dello spazio autonomo rende chiaro che le proprietà e gli stati del ramo simpatico da soli non sono le caratteristiche del SNA che definiscono le risposte allo stress o la vulnerabilità allo stress. Come hanno dimostrato Cacioppo et al. (1994), le persone che sono "high HR reactors" possono mostrare principalmente un'attivazione cardiaca simpatica, un ritiro cardiaco prevalentemente vagale o un ritiro vagale e un'attivazione simpatica simultanei. Coerentemente con il fatto che l'input parasimpatico rallenta la frequenza cardiaca, è stato implicato un basso tono vagale nell'eccitazione psicofisiologica e in altri sintomi associati all'attivazione cronica dello stress, compresi i disturbi d'ansia (Friedman e Thayer, 1998; Kawachi et al., 1995) e malattie cardiovascolari (Brosschot e Thayer, 1998; Sloan et al., 1999). Un metodo chiave al fine di misurare il tono vagale è la valutazione dell'ampiezza dell'aritmia sinusale respiratoria (RSA), il ritmico aumento e la diminuzione della

frequenza cardiaca associata all'inspirazione e all'espiazione. Questa misura della variabilità della frequenza cardiaca (HRV) è anche chiamata HRV ad alta frequenza (HF), un riferimento alla gamma di frequenza relativamente alta sopra .12 Hz a cui il parasimpatico, ma non il ramo simpatico del SNA, può rispondere alla respirazione e influenzare la frequenza cardiaca, e ci sono metodi ben convalidati per valutare l'RSA (Task Force della Società Europea di Cardiologia e della Società Nord Americana di stimolazione ed elettrofisiologia, 1996). I ricercatori hanno condotto molti studi sull'HRV e RSA in altri disturbi d'ansia diversi dal PTSD. Sulla base di questo lavoro, alcuni teorici hanno spiegato i risultati di una minore HRV e RSA nel disturbo d'ansia generalizzato e nel disturbo di panico usando il costrutto di carente autoregolazione (per esempio, Friedman e Thayer, 1998; Thayer e Lane, 2000). Allo stesso modo, nella letteratura sullo sviluppo infantile e sulla psicopatologia dello sviluppo, più di un decennio di lavoro empirico ha costantemente associato un più elevato tono vagale a riposo con maggiori capacità di regolare la reattività allo stress, l'eccitazione emotiva e l'attenzione (Bornstein e Suess, 2000; Porges et al., 1996; Stifter e Fox, 1990). Ne deriva che alterazioni dell'eccitazione possono anche cambiare l'attività e la reattività dello stress cardiovascolare. Questo può portare ad una maggiore o minore reattività degli individui con PTSD a compiti impegnativi e stressanti (Cohen et al., 2000; Jovanovic et al., 2009). Gli studi di Cohen et al. (1997, 1999, 2000), con campioni da 9 a 14 soggetti con PTSD e lunghi periodi di provocazione dei sintomi (da 15 a 20 minuti), hanno trovato prove sia di una frequenza cardiaca di base più alta, che di una variabilità della frequenza cardiaca più bassa rispetto ai controlli, coerentemente con un basso tono parasimpatico nel PTSD. Considerando questi dati, Sack et al. (2004) si sono posti l'obiettivo primario di valutare la modulazione dell'eccitazione legata al trauma nel tempo, modificando il paradigma di immagini guidate da script, tipicamente utilizzato da Pitman et al. (1987) e Orr e Kaloupek (1997). E' stato usato un singolo script con una durata di 2 minuti ed è stata valutata sia la variazione media della frequenza cardiaca dalla linea di base e la frequenza cardiaca come serie temporale durante l'intero periodo. Data l'ampia evidenza che le influenze vagali sul cuore servono a smorzare gli effetti delle reazioni simpatiche allo stress e promuovere l'autoregolazione e stati psicobiologici calmi, hanno valutato due ipotesi. In primo luogo, è stato ipotizzato che il tono vagale valutato tramite RSA sarebbe stato significativamente abbassato durante la presentazione di uno script traumatico individualizzato, a causa di una soppressione del controllo vagale legata allo stress. In secondo luogo, è stato previsto che soggetti PTSD con più basso RSA basale avrebbero mostrato un'eccitazione fisiologica più sostenuta ai richiami dei loro ricordi traumatici rispetto ai soggetti PTSD con RSA superiore al basale. In questo studio, sono stati testati 31 soggetti, 29 con PTSD e 2 con PTSD parziale, i quali avevano elettrocardiogrammi registrati durante la linea di base e durante

periodi di 2 minuti di immagini traumatiche e neutre guidate da script. La frequenza cardiaca (HR), l'aritmia sinusale respiratoria (RSA) e il mezzo recupero della frequenza cardiaca allo script del trauma sono stati quantificati, e i soggetti sono stati divisi in gruppi con RSA basale bassa e alta. Entrambi i gruppi RSA erano caratterizzati da HR crescenti dal primo periodo di rilassamento attraverso il primo script neutro e la pausa di 1 minuto che precede lo script del trauma. Il modello lineare generale ANOVA a misure ripetute sulle risposte della frequenza cardiaca al trauma ha rivelato un effetto principale significativo del tempo sulla frequenza cardiaca. Inoltre, come previsto, c'era un'interazione significativa tra gruppo e tempo: il gruppo a bassa RSA mostrava una risposta più prolungata della frequenza cardiaca al richiamo traumatico rispetto al gruppo ad alta RSA.

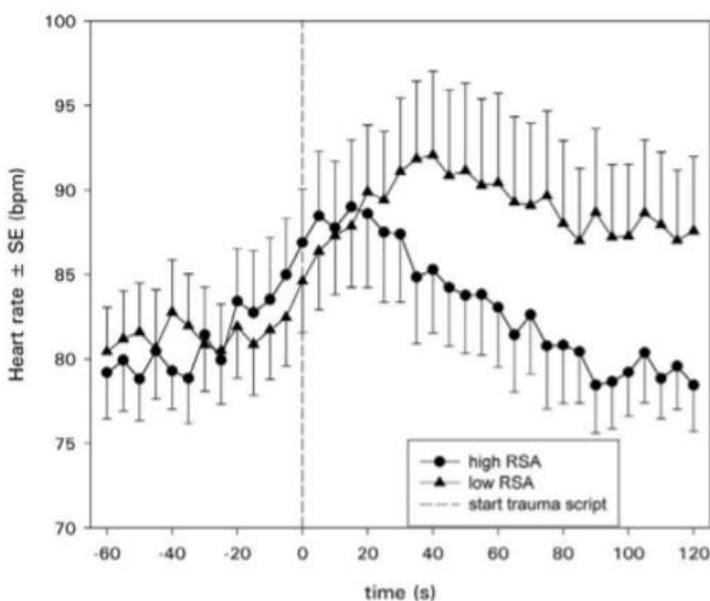


Figura 2.5.2 Confronto di gruppo della frequenza cardiaca immediatamente prima e durante lo script del trauma.

La Figura 2.5.2 chiarisce queste relazioni raffigurando le medie della frequenza cardiaca per entrambi i gruppi RSA alti e bassi, dai 60 secondi che precedono il richiamo traumatico fino alla sua durata di 120 secondi. Entrambi i gruppi hanno tassi comparabili di

accelerazione della frequenza cardiaca, a partire da un apparente periodo anticipatorio di 10 secondi prima dello script del trauma; tuttavia, durante l'esposizione allo script del trauma, i valori medi della frequenza cardiaca del gruppo ad alta RSA raggiungono prima il picco della frequenza cardiaca, e mostrano una decelerazione ai livelli di base rispetto al gruppo a basso RSA, che mostra valori di picco più alti, una decelerazione ritardata e livelli di HR elevati anche alla fine del periodo di 120 secondi dello script. Inoltre, come previsto, il tempo di mezzo recupero durante l'esposizione al trauma era significativamente correlato negativamente con l'RSA ($r .50, p .005$). Coerentemente con questo risultato, il tempo di mezzo recupero era correlato negativamente con l'RSA durante lo script del trauma ($r .61, p .001$). Infine, il gruppo a bassa RSA aveva un tempo di recupero più lungo rispetto al gruppo con RSA alta (Tabella 2.5.3).

Variables	Low RSA (n = 15)		High RSA (n = 16)		ANOVA		
	Mean	SD	Mean	SD	F	df	p
LF Neutral 1 (ms ²)	6.45	1.5	7.69	.92	7.7	30	.010
LF Trauma Script (ms ²)	5.89	1.0	7.20	1.3	9.5	30	.004
HF Neutral 1 (ms ²)	5.52	.95	7.74	.61	60.7	30	<.001
HF Trauma Script (ms ²)	5.29	1.15	6.94	1.58	11.0	30	.002
LF/HF Neutral 1	1.17	.15	.99	.10	14.0	30	<.001
LF/HF Trauma Script	1.13	.15	1.06	.18	1.28	30	ns
HR Relaxation 1 (bpm)	77.7	9.7	72.0	10.2	2.6	30	ns
HR Neutral 1 (bpm)	80.4	9.6	74.9	11.1	2.1	30	ns
HR Trauma Script (bpm)	88.9	16.1	86.9	14.5	.31	30	ns
HR Relaxation 2 (bpm)	78.3	9.8	71.8	7.7	4.3	30	.048
HR Neutral 2 (bpm)	78.5	10.4	72.2	7.6	3.6	30	.060
Half Recovery Time (s)	46.3	31.9	24.4	21.7	5.09	30	.032

Tabella 2.5.3 Confronti tra gruppi di RSA bassi e alti: Misure fisiologiche. RSA, aritmia sinusale respiratoria; LF, variabilità della frequenza cardiaca a bassa frequenza; HF, variabilità della frequenza cardiaca ad alta frequenza; LF/HF, rapporto LF/HF; HR, frequenza cardiaca; bpm, battiti al minuto; s, secondi; ANOVA, analisi della varianza.

I risultati sulle risposte dell'RSA e HR a uno stimolo legato al trauma, suggeriscono anche che l'eccessiva labilità autonoma legata allo stress e la tachicardia osservata nei pazienti con PTSD, tipicamente spiegato solo in termini di eccitazione simpatica esagerata, può in alcuni casi essere associato con una modalità reciproca di controllo autonomo caratterizzato da carente controllo parasimpatico in presenza di un aumento dell'eccitazione simpatica. Infatti, dal punto di vista della regolazione delle emozioni, questa particolare modalità reciproca di "controllo" autonomo costituisce una modalità di disregolazione e discontrollo. Allo stesso modo, la constatazione di una maggiore HR basale nel gruppo a basso RSA (tono vagale), è coerente con una minore attività vagale tonica al nodo senoatriale del cuore (Berntson et al., 1994). Molti studi hanno dimostrato che lo scarso controllo della frequenza cardiaca e la vulnerabilità alla tachicardia sono un'importante conseguenza dell'aumento cronico dell'attività simpatica abbinata a una diminuzione del tono vagale (Bernston et al., 1998). Come ha sostenuto Porges (1995b), l'RSA può servire come indice di reattività allo stress e di vulnerabilità allo stress. Un alto tono vagale migliora il controllo cardiaco in termini di adattamenti da battito a battito alle richieste ambientali. Un basso tono vagale, al contrario, è associato a un sistema più rigido e inflessibile, uno vulnerabile alle risposte disregolate eccessive e sostenute a stressor reali e immaginari (Berntson et al., 1998). La scoperta che i soggetti PTSD con basso RSA mostravano un'elevazione sostenuta della frequenza cardiaca dopo l'esposizione a richiami legati al trauma suggerisce che una bassa RSA può essere un correlato biologico di un'alterata autoregolazione e un possibile bersaglio biologico per trattamenti psicologici e farmacologici mirati ad affrontare specificamente i deficit di autoregolazione. Inoltre, i potenziali costi fisici in termini di rischio cardiovascolare ed esigenze di trattamento correlati potrebbero essere importanti per ulteriori aree di ricerca.

Un altro studio, condotto da Schneider e Schwerdtfeger (2020) aveva lo scopo di esaminare le differenze nei parametri HRV tra gli individui con PTSD e controlli sani a riposo e durante lo stress. I risultati indicano che gli individui con PTSD hanno HRV inferiore rispetto ai controlli sani, sia a riposo e durante lo stress. Ciò suggerirebbe una ridotta attività parasimpatica (cioè vagale) negli individui con PTSD, rispetto ai controlli. Questo studio supporta le precedenti revisioni che suggeriscono che il PTSD è associato a una minore HRV, evidenziando così la necessità di una maggiore attenzione all'esame dei cambiamenti dell'HRV nello sviluppo e nel decorso del PTSD. I risultati evidenziano che i cambiamenti nell'HRV si sono verificati nei parametri HRV mediati dal vago, sia durante la condizione di riposo che durante la condizione di stress, indicando così un modello di disregolazione del SNA.

3. LO STUDIO- Tono vagale cardiaco nei bambini in età prescolare: Interrelazioni e ruolo dell'esposizione allo stress

3.1 Introduzione

Il tono vagale cardiaco, come un correlato biologico della regolazione emotiva, può essere diviso in tono vagale cardiaco tonico (TCVT) e tono vagale cardiaco fasico (PCVT). Il TCVT rappresenta dei tratti caratterizzati da attivazione vagale durante la condizione di riposo (Park et al., 2014); al contrario, il PCVT riflette dei cambiamenti dinamici dell'attivazione vagale sotto condizioni sfidanti, ed è correlato allo sforzo di adattamento auto-regolatorio (Park et al., 2014). Un tono vagale tonico basso è stato scoperto essere correlato a risposte rigide e ipervigili a task stressanti (Thayer e Lane, 2000, 2009) a cui corrisponde una regolazione emotiva alterata. Un tono vagale tonico alto è correlato a strategie di coping migliori in condizioni stressanti (Brosschot et al., 2007) e influenzerebbe il livello di efficacia dell'adattamento a richieste a breve termine (Appelhans e Luecken, 2006; Lane et al., 2013; Park et al., 2014; Porges, 1991; Thayer e Lane, 2000, 2009). Un TCVT elevato è associato a una maggiore capacità dinamica del tono vagale di rispondere a una condizione di stress (reattività del PCVT) che è rappresentata da un maggiore ritiro vagale sotto stress negli adulti (Aldao e Mennin, 2012; Gaebler et al., 2013; Park et al., 2014). Il TCVT è ulteriormente correlato positivamente al recupero del PCVT. Gli adulti con alto TCVT mostrano un cambiamento maggiore del tono vagale dopo un compito di stress (recupero del PCVT) rispetto a quelli con TCVT basso (Weber et al., 2010). Pertanto, il TCVT influenza le dinamiche del PCVT, tra cui la reattività del PCVT e il recupero del PCVT negli adulti, tuttavia, i dati sul TCVT e sul PCVT nei bambini sono scarsi. Finora, la maggior

parte degli studi sui bambini si sono concentrati sull'impatto della TCVT sui sintomi psicopatologici ed è stato trovato che un alto TCVT è correlato a minori problemi di salute psicologica nei bambini (ad esempio Michels et al., 2013; Gentzler et al., 2012). Allo stesso modo, un'alta reattività del PCVT (maggiori cambiamenti nel tono vagale) (Cipriano et al., 2011; Gentzler et al., 2009) e un elevato recupero del PCVT sono entrambi correlati a un minor numero di sintomi psicopatologici (Cipriano et al., 2011). Ci sono prove che un elevato TCVT ha un impatto sulla dinamica del PCVT negli adulti (Appelhans e Luecken, 2006; Kok e Fredrickson, 2010; Lane et al., 2013; Porges, 1991; Thayer e Lane, 2000, 2009;) e in parte negli adolescenti di 13-17 anni (McLaughlin et al., 2014). McLaughlin et al. (2014) hanno studiato gli adolescenti e hanno scoperto che un alto tono vagale basale era correlato ad un alto recupero vagale che corrisponderebbe a maggiori capacità dinamiche nell'elevato TCVT degli adulti (Aldao e Mennin, 2012; Gaebler et al., 2013; Park et al., 2014). Al contrario, un alto TCVT era correlato a meno reattività allo stress nei bambini di 4-7 anni (Santucci et al., 2008), il che è in contrasto con le aspettative. Tuttavia, la componente meno impegnativa del compito di frustrazione nello studio di Santucci et al. (2008) potrebbe aver provocato una ridotta risposta allo stress con un ritiro vagale minore. Pertanto, chiarire il rapporto tra il TCVT, la reattività del PCVT e il recupero del PCVT nei bambini potrebbe aiutare a capire i meccanismi di base della regolazione emotiva adattiva che permette la conservazione dell'energia e l'impegno di successo in condizioni di stress nei bambini sani. È noto che la regolazione emotiva ha basi biologiche, è ereditabile e plasmata dalle condizioni ambientali durante la maturazione nell'infanzia e nell'adolescenza (Bridgett et al., 2015; Posner e Rothbart, 1998). Mentre le basi biologiche e l'ereditabilità sono presupposti stabili nei bambini piccoli, si pensa che i fattori contestuali determinino il TCVT e il PCVT durante l'infanzia e l'adolescenza. Questi fattori contestuali includono diversi aspetti dell'esposizione allo stress che sono principalmente rappresentati dalle condizioni ambientali molto precoci nella vita (ad esempio durante la gravidanza, la nascita e il primo periodo post-nascita) e dalle condizioni di stress socio-ambientali durante la prima infanzia (ad esempio, il comportamento dei genitori e il contesto familiare, compreso lo stress quotidiano dei genitori e i problemi nell'interazione genitori-figli). Finora, gli studi hanno dimostrato un chiaro impatto dell'esposizione allo stress durante la gravidanza sull'attivazione vagale nei bambini come il fumo durante la gravidanza (Thiriez et al., 2009), stress psicologico durante la gravidanza (Rash et al., 2016), prematurità (Fyfe et al., 2015, Patural et al., 2008), basso peso alla nascita (Souza et al., 2017) e problemi di salute mentale materna durante il periodo post-parto (Dierckx et al., 2009). Inoltre, è stato ipotizzato che altre condizioni di salute materna durante la gravidanza (ad esempio, dolori da travaglio prematuro, sospetta bassa crescita fetale), fumo durante la gravidanza o trattamento medico durante la gravidanza (ad esempio, trattamento con corticosteroidi

prima della nascita precoce per aumentare la maturazione dei polmoni del bambino, uso di farmaci per ridurre i dolori), complicazioni della nascita, prematurità e basso peso alla nascita influenzano l'attivazione vagale dei bambini in età prescolare, ma i dati non esistono. In che misura questi fattori possano avere un impatto a lungo termine sul TCVT e PCVT fino all'età prescolare non è chiaro, ma potrebbe aiutare a capire come i fattori biologici e psicosociali sviluppino la regolazione emotiva fino all'età prescolare. Oltre ai dati sull'influenza dell'esperienza di stress precoce, ci sono prove che l'esposizione attuale allo stress influenza la regolazione emotiva dei bambini. Gli studi hanno rivelato che il comportamento dei genitori influenza il TCVT del bambino (Calkins, 1994; Morris et al., 2007). Alti livelli di genitorialità negativa (disciplina incoerente e punizioni corporali) sono correlati a bassi livelli di TCVT negli adolescenti (Graham et al., 2017). La genitorialità negativa prevale nei genitori in difficoltà a causa di livelli bassi di reattività ai bisogni del bambino e un maggior numero di espressioni emotive negative (Anderson, 2008; Dix e Meunier, 2009), ma l'impatto di tutti questi fattori genitoriali sulla regolazione emotiva in età prescolare è meno chiaro; oltre ad alcune indagini sui conflitti familiari in cui l'associazione con il TCVT è stata dimostrata anche in bambini di 6 mesi (Porter et al., 2003) e 2-4 anni (Kennedy et al., 2004), e ulteriormente con la reattività della PCVT in bambini di 2 anni (Calkins et al., 1998). Nessuno studio ha indagato l'impatto degli eventi di vita dei genitori sul TCVT o PCVT finora, e solo un piccolo studio (n = 54) si è concentrato sull'impatto della salute materna sulle dinamiche di TCVT e PCVT dei bambini. Tuttavia, Santucci et al. (2008) non hanno potuto confermare la sua influenza sul TCVT o PCVT poiché la potenza statistica era limitata. Per riassumere, la relazione tra TCVT e i cambiamenti sotto esposizione allo stress (reattività della PCVT) e dopo l'esposizione allo stress (recupero del PCVT) nei bambini piccoli non è stata ancora studiata. Inoltre, rimane poco chiaro in che misura le condizioni di stress precoce come le complicazioni della gravidanza, la presenza di fumo materno durante la gravidanza, lo stress perinatale, comprese le complicazioni della nascita, la prematurità o la presenza di complicazioni materne post-parto predicano il TCVT e i cambiamenti del tono vagale sotto l'esposizione allo stress (reattività PCVT) e dopo l'esposizione allo stress (recupero PCVT) in età prescolare. Lo studio di Messerli-Bürky et al. (2020) si pone tre obiettivi importanti: valutare l'impatto del TCVT sulla reattività del PCVT e sul recupero del PCVT in età prescolare; chiarire il ruolo dell'esposizione precoce allo stress (ad esempio complicazioni della gravidanza, la presenza di fumo materno durante la gravidanza, stress perinatale comprese le complicazioni del parto, la prematurità o la presenza di complicazioni post-parto) sul TCVT, sulla reattività del PCVT e sul recupero del PCVT in età prescolare; da ultimo, capire l'impatto dello stress attuale (ad esempio, eventi di vita critici dalla nascita, conflitti coniugali, problemi di salute mentale auto-riferiti della madre, stress da genitori e

genitoriale negativo) sul TCVT, sulla reattività del PCVT e sul recupero del PCVT in età prescolare. Si ipotizza che un basso TCVT sia correlato ad una bassa reattività del PCVT e basso recupero del PCVT e che alti livelli di esposizione allo stress precoce e l'esposizione attuale allo stress sono correlati a basso TCVT, bassa reattività del PCVT e basso recupero del PCVT in bambini sani in età prescolare.

3.2 Materiali e metodi

3.2.1 Partecipanti

Il campione è costituito da 222 bambini che hanno completato un compito di stress adattato all'età e hanno fornito dati validi nella valutazione di follow-up dello Swiss Preschooler's Health Study (SPLASHY), uno studio di coorte prospettico multisito originariamente su un campione totale di 555 bambini durante la prima infanzia in due aree socioculturali della Svizzera, una tedesca e l'altra francofona (per i dettagli vedere MesserliBürgy et al., 2016). Solo 351 bambini del campione totale hanno completato il compito ma, a causa di problemi metodologici con il dispositivo ECG, sono stati utilizzati per queste analisi i dati di 222 bambini. Il reclutamento è iniziato tra novembre 2013 e ottobre 2014 quando i bambini avevano tra 2 e 6 anni e sono stati valutati due volte nell'arco di un anno.

3.2.2 Procedura

Lo studio è stato approvato da tutti i comitati etici locali (n. 338/13 per il comitato etico del Cantone di Vaud come comitato etico principale) ed è conforme alla Dichiarazione di Helsinki. I genitori hanno fornito il consenso informato scritto. L'analisi si concentra sui dati retrospettivi e sui dati trasversali del secondo anno. Gli esperimenti sono stati condotti secondo le linee guida della procedura standardizzata in parallelo in tutti i siti (Zurigo, Friburgo/Berna e Losanna). L'aderenza alle linee guida della procedura è stata garantita attraverso molteplici visite multiple al sito, videoregistrazioni e supervisione settimanale dei collaboratori. Il disegno dello studio era basato su un approccio multimetodo che comprendeva dati autoriportati dai genitori e dai bambini, valutazione di dati osservazionali, misure psicofisiologiche durante gli esperimenti e durante le situazioni quotidiane nei centri per l'infanzia dei bambini e a casa. I bambini sono stati testati nel centro di assistenza all'infanzia e le loro prestazioni durante i test sono state registrate su video digitali.

1) Compito di stress

E' stato utilizzato un paradigma di stress precedentemente sviluppato da Kryski et al. (2011) e adattato alle esigenze specifiche di test di cura dei bambini (Messerli-Bürgy et al., 2016) presso il centro di

assistenza all'infanzia. Il paradigma di stress includeva un compito di abbinamento che i bambini dovevano completare entro un tempo limitato per aspettarsi un regalo, ottenuto in caso di successo (Stülb et al., 2018). Dopo un primo periodo di preparazione di 15 minuti (linea di base), sono stati dati al bambino 3 tentativi per completare con successo il compito di abbinamento in tempo. Il tempo fornito per finire il compito è stato mostrato da una replica di un semaforo che è stato manipolato per evitare il completamento con successo. Dopo i 3 tentativi non riusciti, i bambini sono stati informati che il computer era rotto e il regalo è stato dato loro. In seguito, i bambini sono entrati nel periodo di recupero in un'altra stanza dove è stato chiesto loro di sedersi e di guardare un film adatto alla loro età, di disegnare o ascoltare una storia raccontata da uno sperimentatore del team per altri 50 minuti in una posizione seduta reclinata.

2) Esposizione precoce e attuale allo stress

Ai genitori è stato chiesto di completare un questionario online sulla precoce esposizione allo stress nel primo anno di valutazione nel 2014. Il questionario comprendeva: a) lo stress durante la gravidanza, comprese le *complicazioni della gravidanza* ("Ha avuto complicazioni durante la gravidanza come, sospetta bassa crescita fetale, dolori da travaglio prematuro, trattamento con corticosteroidi prima della nascita prematura), *uso di farmaci* per ridurre i dolori del travaglio (sì/no) e *fumo durante la gravidanza* ("Ha fumato durante la gravidanza?" sì/no); b) lo stress perinatale, comprese le *complicazioni alla nascita* ("Ha avuto complicazioni durante il parto o subito dopo il parto?" sì/ no); c) lo stress post-natale, compresa la *prematività* ("Suo figlio è stato nella clinica neonatale?" sì/no), *basso peso alla nascita* ("Qual era il peso alla nascita di suo figlio? Basso peso alla nascita/normale peso alla nascita?"), e *complicazioni materne post-parto* ("Lei, come madre, ha avuto bisogno di sostegno professionale per problemi psicologici nei primi mesi dopo la nascita di suo figlio? sì/no). Ai genitori è stato inoltre chiesto di completare un questionario sull'esposizione tardiva e sull'esposizione attuale allo stress nel secondo anno di valutazione che includeva gli eventi di vita nell'ultimo anno, come: a) conflitti coniugali, b) problemi di salute mentale della madre, c) lo stress genitoriale. Gli *eventi della vita* sono stati valutati attraverso una versione adattata della Coddington Life Event Scale (Coddington, 1972) che riguardava eventi di vita dalla nascita del bambino, includendo due eventi di vita aggiuntivi: aborto e perdita di un animale domestico (sì/no). I *conflitti coniugali attuali* sono stati valutati dalla media dei due item: "Come descriverebbe il suo comportamento conflittuale in termini di discussioni interminabili" (spesso, a volte, raramente) e "in termini di litigi rumorosi" (spesso, a volte, raramente); *l'attuale salute mentale materna* è stata valutata utilizzando una scala analogica visiva alla domanda "Come descriverebbe la sua salute psicologica in generale?" (scala 1 (molto male) -10 (eccellente)); lo *stress genitoriale* è stato misurato

con la Parenting Stress Scale (PSS) (Berry e Jones, 1995). La *genitorialità negativa* è stata misurata con l'Alabama Parenting Questionnaire (APQ) (Buss e Plomin, 1984) usando le tre sottoscale: genitorialità incoerente, punizioni corporali e basso monitoraggio.

3.2.3 Registrazione della variabilità della frequenza cardiaca

L'autoregolazione emotiva è stata valutata attraverso marcatori biologici di autoregolazione, come il tono vagale. L'attività ECG è stata registrata utilizzando 2 dispositivi per la variabilità della frequenza cardiaca (HRV) eMotion (Mega Electronics, Kupio, Finlandia). I segnali ECG sono stati ispezionati visivamente. I segmenti di registrazioni R-R di 2 minuti durante il periodo di base, il compito di stress, il recupero precoce, medio e tardivo sono stati analizzati utilizzando il pacchetto di analisi 2.0 Kubios HRV (<http://kubios.uef.fi/>), e la radice media delle differenze quadratiche degli intervalli R-R successivi (RMSSD), misurata in millisecondi, calcolata per ogni periodo, e considerata una valida e stabile misura nel dominio del tempo del tono vagale (Laborde et al., 2017; Task Force della Società Europea di Cardiologia, 1996; Wang et al., 2009) e meno suscettibile di artefatti respiratori o di movimento (Penttila et al., 2001). Il tono vagale cardiaco tonico (TCVT) è stato definito come RMSSD durante il periodo di base, noto per essere un buon indicatore di attivazione parasimpatica (Park et al., 2014) ed è stato definito come il periodo di 2 minuti prima dell'inizio della prima prova. Il tono vagale fasico sotto stress (reattività del PCVT) (Park et al., 2014) è stato definito come cambiamento del RMSSD durante il compito di stress. Il recupero del PCVT (il ritorno del PCVT dopo il compito di stress a livelli base) è stato definito come il cambiamento di RMSSD durante i 30 minuti dopo la fine del compito di stress. Si sono ulteriormente distinti tra recupero di PCTV precoce e tardivo come esame preliminare grafico, rilevando cambiamenti distinti tra un periodo precoce e uno tardivo. Il recupero del PCVT precoce è stato definito come cambiamento in RMSSD: da RMSSD durante il compito di stress a RMSSD durante i primi 5 minuti dopo il compito di stress; mentre il recupero del PCVT tardivo è definito come RMSSD 5 minuti dopo il compito di stress meno RMSSD 30 minuti dopo il compito di stress.

3.2.4 Analisi statistica

Le analisi statistiche sono state svolte utilizzando il pacchetto software R (2013). Le statistiche descrittive sono presentate usando la media \pm SD per le variabili continue, o le frequenze e le percentuali per le variabili categoriche (vedi tabella 3.2.1).

	n	M/freq.	SD	Min	Max
Age (yrs)	222	4.87	0.73	3.61	7.64
Gender (male/female)	222	117/105			
Socioeconomic status	214	64.39	13.41	17	89
BMI (kg/m ²)	208	15.87	1.56	12.98	25.76
Height (cm)	208	109.39	6.28	94	130.3
Early stress exposure					
Pregnancy complications (yes/no)	207	11/196		0	1
Maternal smoking during pregnancy (yes/no)	204	8/196		0	1
Birth complications (yes/no)	209	42/167		0	1
Birth weight (gram)	208	3330	484	1200	4610
Prematurity (yes/no)	208	12/196		0	1
Maternal post-birth complications (yes/no)	207	4/203		0	1
Late or current stress exposure					
Life events since birth (0/1/2-4)	222	100/64/58			
Conflicts in the family(1-3)	189	1.42	0.47	1	3
Maternal mental health (0-10)	200	6.9	2.1	0.9	10
Parenting stress (18-90)	194	38.02	7.34	20	68
Inconsistent parenting (6-30)	194	2.52	0.53	1.17	3.83
Corporal punishment (4-20)	194	0.32	0.33	0	1.18
Low monitoring (6-30)	194	1.41	0.44	1	3.5

	n	Median	IQR	Min	Max
Vagal activation					
TCVT (RMSSD at baseline)	221	41.38	33.66	6.61	203.28
PCVT level during stress task (RMSSD)	219	25.93	25.64	2.12	312.71
PCVT during early recovery (RMSSD at +5 min post-stress)	218	43.76	37.79	5.79	198.8
PCVT during late recovery (RMSSD at +30 min post-stress)	219	35.47	32.01	5.77	170.28

Tabella 3.2.1 Caratteristiche del campione. TCVT (tono tonico cardiaco vagale); PCVT (tono vagale cardiaco fasico); RMSSD (differenze quadratiche radice-media di intervalli R-R successivi), n (dimensione del campione), M (media), SD (deviazione standard), Freq. (frequenza), Min (minimo), Max (massimo), IQR (intervallo interquartile)

Le variabili continue sono state controllate per la distribuzione normale. Le variabili BMI e HRV (RMSSD) sono state log-trasformate prima di qualsiasi analisi statistica. I

cambiamenti dei valori dell'HRV tra diversi punti temporali sono stati definiti utilizzando i punteggi di differenza e poi utilizzati per rappresentare: 1) la reattività del PCVT (il RMSSD prima del compito di stress meno il RMSSD durante il compito sotto stress); 2) il recupero precoce del PCVT (il RMSSD durante il compito sotto sforzo meno RMSSD 5 minuti dopo il compito sotto stress); 3) il recupero tardivo del PCVT (il RMSSD 5 minuti dopo il compito di stress meno il RMSSD 30 minuti dopo il compito di stress). Per descrivere il corso temporale del tono vagale, è stato impostato un modello multilivello discontinuo (Singer e Willett, 2003) con RMSSD come risultato; il tempo (in minuti) con i tre segmenti: "linea di base all'inizio del compito di stress", "durante il compito di stress", e "dopo il compito di stress" come fisso; e un'intercetta casuale. Per valutare l'associazione tra il TCVT e la reattività del PCVT, è stata testata l'associazione tra il RMSSD di base (prima del compito di stress) e il RMSSD durante il compito di stress, cioè il cambiamento in RMSSD tra il basale e dopo il compito di stress. Per testare l'associazione tra il TCVT e il recupero del PCVT precoce/tardivo, è stato calcolato il coefficiente di correlazione di Pearson tra il RMSSD basale, il punteggio di cambiamento tra il RMSSD subito dopo il compito di stress e il RMSSD 5 minuti (recupero precoce) e 30 minuti dopo il compito di stress (recupero tardivo). Infine, per verificare se le esposizioni allo stress precoci o attuali hanno un impatto sulla regolazione emotiva è stato impostato un modello multilivello come descritto precedentemente, ma aggiungendo il rispettivo predittore di esposizione

allo stress, più la sua interazione con tutti e tre i segmenti temporali. Questo modello conteneva anche le seguenti covariate riguardanti il bambino: età, sesso, stato socio-economico, BMI, e altezza. Per esplorare l'effetto dello stress accumulato sulla regolazione emotiva, è stato costruito, inoltre, un indice che riflette lo stress accumulato. A questo scopo sono state prima dicotomizzate diverse caratteristiche dell'esposizione allo stress in base a soglie specifiche, e sono state successivamente sommate per ottenere un punteggio complessivo, come: basso peso alla nascita (<2500 g) secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (2004); presenza di complicazioni della gravidanza; fumo materno durante la gravidanza; complicazioni alla nascita; prematurità; problemi di salute materni dopo la nascita e ulteriormente da esperienze di eventi di vita dopo la nascita (uno o più); problemi di salute materni attuali (livello mediano e superiore); conflitti familiari attuali; stress attuale dei genitori; stile genitoriale attuale che include genitorialità incoerente, punizioni corporali e scarso monitoraggio. Questo indice è stato poi testato in un modello multilivello separato nello stesso modo dei predittori dell'esposizione allo stress spiegati sopra.

3.3 Risultati

1) Caratteristiche del campione

La tabella 1 presenta le caratteristiche del campione e mostra la frequenza di diversi aspetti valutati per la condizione di esposizione allo stress precoce e attuale, e i livelli di tono vagale durante i diversi periodi di tempo del compito di stress (reattività PCVT), il suo livello di base (TCVT), e durante il recupero del PCVT precoce e tardivo. Modelli di cambiamento di attivazione vagale (misurata dal RMSSD) sono mostrati nella Figura 3.3.1.

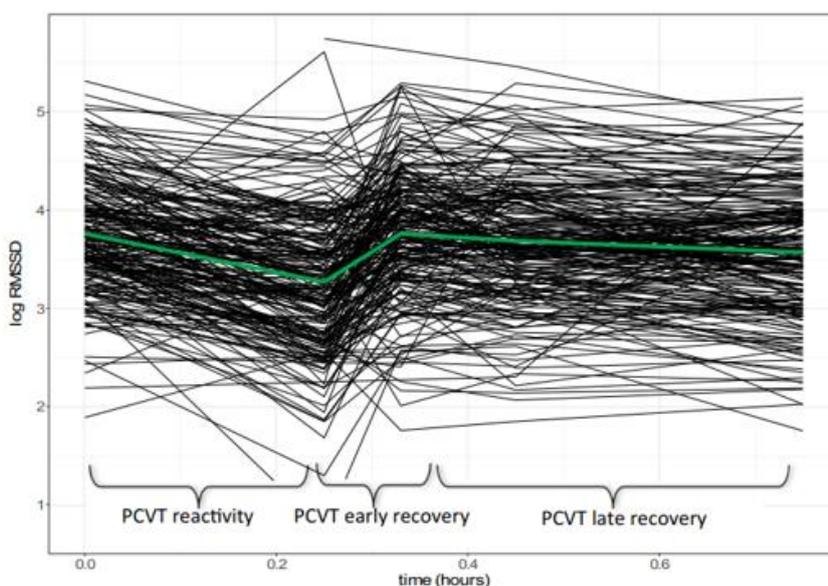


Figura 3.3.1 Attivazione vagale durante l'esperimento che include il TCVT (intercetta), durante il compito di stress (reattività del PCVT) e durante il periodo post-stress fino a 30 minuti (recupero precoce e tardivo della PCVT). Nota: TCVT (tono vagale cardiaco tonico); PCVT (tono vagale cardiaco fasico); RMSSD (differenze quadratiche mediane degli intervalli R-R successivi)

Il ritiro vagale durante il compito di stress (pendenza = -1.97, 95%-CI = -2.25/-1.67) è stato seguito da un forte aumento di attivazione vagale entro i primi cinque minuti del periodo di recupero dopo il compito di stress (pendenza = 6,05, 95%-CI = 5,20/6,88), e un leggero calo in seguito (pendenza = -0,44, 95%-CI = -0,60/ -0.27).

2) Impatto del TCVT sulla reattività del PCVT e sul recupero precoce e tardivo del PCVT

Le analisi hanno rivelato che il TCVT ha un impatto sulla reattività allo stress del PCVT ($z = 5,08$, $p < 0,001$). Così, i bambini con un TCVT più alto hanno mostrato meno reattività allo stress, cioè meno cambiamenti vagali durante un compito di stress. Inoltre, un alto TCVT era correlato negativamente al recupero precoce del PCVT ($r = -0,165$, $t(214) = -2,44$, $p = 0,016$), ma non al recupero del PCVT tardivo ($r = 0,072$, $t(213) = 1,05$, $p = 0,30$): ciò significa che i bambini con alto TCVT hanno mostrato un maggiore aumento del tono vagale durante il recupero iniziale, ma nessuna associazione con il cambiamento durante il recupero tardivo.

3) Impatto dell'esposizione precoce e attuale allo stress su TCVT e PCVT

Nessuna delle esposizioni allo stress precoci o attuali ha avuto un impatto sul TCVT o PCVT, ad eccezione del fatto che un peso alla nascita inferiore era correlato a un maggiore cambiamento durante il recupero del PCVT precoce e minori cambiamenti durante il recupero del PCVT tardivo (Tabella 3.3.2).

	TCVT			PCVT reactivity			PCVT early recovery			PCVT late recovery		
	Coeff	SE	p	Coeff	SE	p	Coeff	SE	p	Coeff	SE	p
Early stress exposure												
Pregnancy complications	0.327	0.22	0.139	0.271	0.723	0.7	2.254	2.25	0.31	-0.53	0.418	0.2
Birth complications	0.062	0.115	0.58	0.028	0.375	0.93	-1.369	1.178	0.24	0.232	0.218	0.28
Prematurity	0.266	0.195	0.17	-0.616	0.651	0.34	0.127	2.049	0.95	-0.265	0.385	0.49
Birth weight (g) (x10 - 3)	-0.177	0.097	0.07	0.56	0.313	0.07	-2.159	0.982	0.02	0.474	0.183	0.01
Maternal health problems after birth	-0.102	0.331	0.75	1.303	1.071	0.22	0.374	3.319	0.91	-0.345	0.619	0.57
Smoking during pregnancy	0.376	0.241	0.12	-0.344	0.767	0.65	0.497	2.392	0.83	0.094	0.443	0.83
Current stress exposure												
Life events since birth	0.012	0.089	0.88	0.148	0.279	0.59	-1.146	0.874	0.18	0.16	0.162	0.32
Current maternal mental health	0.001	0.002	0.75	0.003	0.007	0.64	-0.039	0.022	0.07	0.006	0.004	0.12
Family conflicts	-0.155	0.108	0.15	0.088	0.349	0.78	0.292	1.093	0.78	0.101	0.203	0.61
Parenting stress	-0.007	0.006	0.31	0.028	0.022	0.2	0.018	0.068	0.78	-0.012	0.012	0.33
Inconsistent parenting	-0.121	0.091	0.18	-0.119	0.301	0.69	1.715	0.925	0.06	-0.205	0.173	0.23
Corporal punishment	-0.031	0.154	0.83	0.056	0.496	0.9	1.433	1.546	0.35	-0.236	1.546	0.35
Low monitoring	-0.108	0.174	0.53	0.381	0.569	0.5	1.705	1.754	0.83	-0.116	0.329	0.72

Tabella 3.3.2 Risultati del modello 1 e 2 (esposizione allo stress precoce e attuale) sul TCVT, reattività del PCVT, recupero precoce del PCVT e recupero tardivo del PCVT. Nota: TCVT (tono vagale cardiaco tonico); PCVT (tono vagale cardiaco fasico); Coeff (coefficiente); SE (errore standard); p (p value). I valori in grassetto indicano la significatività statistica a $p < 0,05$.

4) Impatto dell'esposizione allo stress accumulato sul TCVT e PCVT

In una seconda fase, sono stati accumulati diversi tipi di esposizione allo stress: 206 bambini avevano sperimentato una o più condizioni di esposizione allo stress, tra gli aspetti di esposizione allo stress precoce e attuale; mentre 16 bambini non ne hanno riportato nessuno. Le analisi esplorative dell'impatto dell'esposizione allo stress accumulato, combinando tutte le condizioni di stress, non hanno rilevato alcun effetto sul TCVT (Coeff = -0,028, SE = 0.026, p = 0.27), sulla reattività del PCVT (Coeff = -0.035, SE = 0.079; p = 0,66) né sul recupero del PCVT precoce (Coeff = 0,138, SE = 0,248, p = 0,58) o tardivo (Coeff = -0.023, SE = 0.046, p = 0.62) in questi bambini sani in età prescolare.

3.4 Discussione

Si è indagato il potenziale impatto del TCVT sulla dinamica del PCVT, trovato anche negli adulti in lavori precedenti (Aldao e Mennin, 2012; Gaebler et al., 2013; Park et al., 2014). I risultati hanno mostrato che nei bambini in età prescolare di 2-6 anni, il TCVT ha influenzato la reattività del PCVT e il recupero precoce del PCVT, tuttavia non ha influenzato il recupero tardivo. I risultati di questa indagine hanno inoltre rivelato che i bambini con alto TCVT mostrano un recupero vagale più precoce dopo il compito di stress. Questo è in linea con i risultati di Santucci et al. (2008) che ha trovato che il recupero vagale è legato al livello di regolazione emotiva di successo e alla capacità di adattarsi rapidamente alle condizioni mutevoli dopo un periodo di stress. Questo è chiaramente in linea con l'evidenza degli adulti che un alto TCVT influenza la flessibilità di adattamento del sistema nervoso autonomo a diverse condizioni, tra cui una limitazione di risposte fortemente stressanti alle sfide e un chiaro recupero precoce (Beauchaine, 2001; Berntson et al., 1991; Porges, 2007; Thayer e Lane, 2009). Un alto TCVT riflette una competenza generale di regolazione dello stress con meno risposte di stress a livello biologico e a livello psicologico (Balzarotti et al., 2017), ma potenzialmente influenza anche il livello di sensibilità alle esperienze di stress come descritto in alcuni modelli teorici (El-Sheikh e Erath, 2011). Questo potrebbe influenzare la calibrazione a lungo termine delle capacità di regolazione dello stress nei bambini piccoli. Risultati simili sono stati riportati per gli adolescenti. McLaughlin et al. (2014) hanno studiato gli adolescenti e hanno scoperto che un alto tono vagale basale era collegato a un elevato recupero vagale, che è in linea con i risultati negli adulti (Weber et al., 2010). Inoltre, come i ricercatori hanno suggerito che l'alta reattività del PCVT potrebbe riflettere alti livelli di regolazione emotiva sotto stress (Beauchaine, 2001; El-Sheikh e Erath, 2011; Park et al., 2014), si ipotizza che una minore reattività del PCVT potrebbe riflettere strategie di regolazione emotiva meno efficaci nei bambini piccoli.

4. La stimolazione del nervo vago (VNS) come terapia d'intervento per la cura dei disturbi psichiatrici correlati allo stress

I disturbi psichiatrici legati allo stress, tra cui la depressione e il disturbo da stress post-traumatico (PTSD), sono importanti problemi di salute pubblica. Lo stress dei primi anni di vita aumenta il rischio di sviluppo di depressione in età adulta (Anda et al., 2006; Kessler e Magee, 1993), ed eventi di vita stressanti sono associati a un aumento del rischio di episodi depressivi (Kendler et al., 2000), mentre il PTSD richiede l'esposizione a un fattore di stress traumatico come parte della diagnosi (Weathers et al., 2018). Il PTSD è caratterizzato da pensieri intrusivi, incubi, evitamento, smussamento emotivo, cognizioni negative, ipervigilanza e iperarousal (Bremner, 2016). La depressione è associata a umore depresso, perdita di appetito, diminuzione dell'attività psicomotoria, e, in casi estremi, ideazione suicida. Altri sintomi, come sonno e concentrazione insufficienti, cognizioni negative cognitivi, perdita di interesse per le cose e anedonia, sono comuni a entrambe le condizioni. Infatti, c'è un certo grado di comorbidità tra le due condizioni (Blanchard et al., 1998; Flory e Yehuda, 2015; Rytwinski et al., 2013). Inoltre, i pazienti con comorbidità hanno un decorso clinico peggiore, con, per esempio, un rischio maggiore di ideazione suicidaria (Ramsawh et al., 2014). Lo standard di cura sia per il PTSD che per la depressione include la psicoterapia e/o farmaci (Ballenger et al., 2000; Foa et al., 1999). I trattamenti di psicoterapia per il PTSD, tuttavia, hanno tassi di abbandono fino al 50%, il che limita la loro applicabilità (Hembree et al., 2003; Schottenbauer et al., 2008;). I trattamenti farmacologici di prima linea per i disturbi psichiatrici legati allo stress coinvolge gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) antidepressivi (Ballenger et al., 2004; Davis et al., 2016). Tuttavia, come evidenziato da un rapporto dell'Institute of Medicine, non ci sono prove sufficienti per concludere che siano efficaci per il PTSD (Institute of Medicine of the National Academies, 2014). Infatti, solo un terzo di coloro che soffrono di PTSD sono in grado di raggiungere una remissione completa con l'attuale standard di cura (Ballenger et al., 2004). Limitazioni simili esistono per il trattamento della depressione maggiore. Come illustrato dallo studio STAR*D, solo un terzo dei pazienti con depressione maggiore ha rimesso alla terapia di prima linea con antidepressivi e solo circa due terzi dei pazienti hanno soddisfatto i criteri di remissione dopo algoritmi multipli che includevano la psicoterapia (Rush et al., 2006). Date le limitazioni delle attuali opzioni di trattamento, nuovi paradigmi sono chiaramente necessari per la gestione dei disturbi psichiatrici legati allo stress.

Il sistema nervoso autonomo (SNA) è un sistema controllato gerarchicamente, che fornisce un collegamento neurale tra il cervello e il corpo, la cui funzione centrale è il mantenimento dell'omeostasi (Farmer et al., 2016). Inoltre, il SNA gioca un ruolo chiave in molti disturbi

neurologici, psichiatrici, cardiovascolari, immunologici e disturbi metabolici (Kaniusas et al., 2019). Esso è composto da due rami largamente opposti, il sistema nervoso simpatico e parasimpatico. Il nervo vago è il principale substrato neurale del sistema nervoso parasimpatico: una relativa scarsità di attività vagale, frequentemente accoppiata con un elevato tono del sistema nervoso simpatico, è stata implicata nella fisiopatologia di un certo numero di disturbi tra cui, ma non limitato a, insufficienza cardiaca, infiammazione intestinale e sindromi da dolore cronico (De Ferrari et al., 2011; Farmer et al., 2014; Ghia et al., 2006). Il nervo vago è una struttura neurale complessa che contiene fibre efferenti discendenti che regolano gli organi periferici e l'attività del sistema nervoso autonomo, e fibre afferenti ascendenti al cervello attraverso il nucleus tractus solitarius (NTS) (George et al., 2000). Il NTS proietta ad altre aree cerebrali come l'amigdala, l'ippocampo, il locus coeruleus e la corteccia prefrontale che svolgono ruoli importanti nella regolazione delle emozioni e sono stati implicati nei disturbi mentali legati allo stress, compreso il PTSD (Bremner et al., 2015; Campanella e Bremner, 2016). Così, gli sforzi per ripristinare questo equilibrio utilizzando la stimolazione del nervo vago è di interesse come un potenziale intervento terapeutico (Figura 4.1).

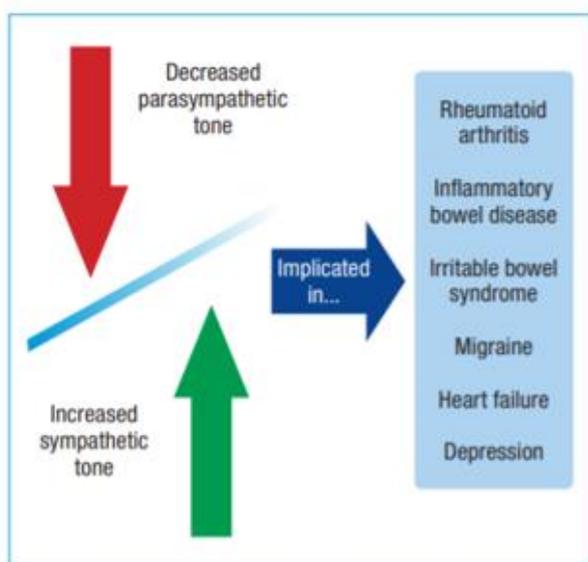


Figura 4.1 Lo squilibrio simpato-vagale è stato implicato in un di un certo numero di disturbi - mirando a ristabilire questo equilibrio può esercitare un effetto terapeutico in questi disturbi.

La neuromodulazione elettroceutica del SNA è, quindi, studiato come un potenziale intervento terapeutico, quando gli approcci farmacologici rimangono senza successo. La stimolazione del nervo vago, che rappresenta un anello di feedback essenziale tra cervello e corpo attraverso le sue

fibre afferenti (80%) ed efferenti (20%), modula il SNA verso la predominanza parasimpatica (Kaniusas et al., 2019). Dal 1990 ci sono stati oltre 5000 rapporti pubblicati riguardanti la stimolazione del nervo vago, che riflettono il campo fiorente della neuromodulazione o "elettroceutica". Attualmente, la stimolazione elettrica del nervo vago può essere divisa in due gruppi, cioè invasiva (o impiantabile), e non invasiva (o transcutanea) (Farmer et al., 2016).

4.1 Neuromodulazione e disturbi psichiatrici legati allo stress

La neuromodulazione rappresenta un nuovo paradigma promettente per il trattamento dei disturbi psichiatrici legati allo stress (Adair, 2020). La neuromodulazione comporta l'uso di elettricità, magnetismo, vibrazioni, o l'attuazione di ultrasuoni per modulare la funzione neurale (Krames et al., 2018). Le forme di neuromodulazione che sono state applicate alla psichiatria, come la terapia elettroconvulsivante (ECT) e la stimolazione magnetica transcranica (TMS), includono anche la stimolazione del nervo vagale (VNS) (Bikson et al., 2016; Bikson et al., 2017; Woods et al., 2016;). I trattamenti di stimolazione elettrica sono promettenti per il trattamento dei disturbi psichiatrici legati allo stress, poiché possono agire attraverso effetti sulla neurobiologia sottostante a questi disturbi (Woods et al., 2016). Ad esempio, la terapia elettroconvulsivante (ECT) è uno dei trattamenti più efficaci per i pazienti con depressione maggiore refrattaria al trattamento (Lisanby, 2007). L'ECT comporta l'applicazione di correnti elettriche al cranio mentre i pazienti sono sotto anestesia con l'obiettivo di indurre una crisi con associata un'accensione multipla dei neuroni che si ritiene porti all'effetto terapeutico osservato dopo trattamenti multipli (Tess e Smetana, 2009). L'ECT ha un tasso di risposta dell'80%, che è un tasso di risposta migliore di quello dei farmaci (Lisanby, 2007). Inoltre, l'ECT può indurre meccanismi che sono stati ipotizzati per la VNS, e che sono comuni ad altri trattamenti antidepressivi di successo, compresa la promozione della neurogenesi nell'ippocampo (Nibuya et al., 1995) e la modulazione della funzione del cervello nella corteccia prefrontale mediale (Scott et al., 1994). La stimolazione elettrica del nervo vago (diretta o transcutanea), ha dimostrato di essere efficace per il trattamento dell'epilessia (Ben-Menachem et al., 1999; George et al., 1994) e della depressione maggiore refrattaria al trattamento (Johnson e Wilson, 2018; Marangell et al., 2002; Rush et al., 2000; Sackeim et al., 2007), ed è approvata dalla Food and Drug Administration (FDA) per il trattamento di questi disturbi (Aaronson et al., 2017; George et al., 2003; George et al., 2005; Rush et al., 2005). Gli effetti della VNS diretta sullo squilibrio autonomo spiega probabilmente gran parte della sua efficacia per questi disturbi, così come la sua applicabilità ai disturbi cardiovascolari (De Ferrari et al., 2014). I suoi effetti sul miglioramento della memoria e neuroplasticità suggeriscono anche un ruolo per il trattamento dei disturbi cognitivi, ictus, e altre condizioni (Clark et al., 1999; Engineer et al., 2015). L'implementazione della VNS che comporta l'impianto chirurgico con stimolazione elettrica diretta del nervo vago, e attualmente approvato per la depressione (Aaronson et al., 2017; George et al., 2003), è limitata dall'invasività della terapia e dai costi elevati, tipicamente non coperti dall'assicurazione medica (Aaronson et al., 2017; Feldman et al., 2013). Invece, i dispositivi di stimolazione transcutanea del nervo vago (tVNS) applicati alle porzioni cervicali o auricolari del nervo vago offrono potenzialmente una fattibilità e una tollerabilità sostanzialmente

migliori (Badran, B. W., Dowdle, L. T. et al., 2018; Badran et al., 2019; Ben-Menachem, 2015; Hamer e Bauer, 2019).

4.2 Stimolazione elettrica invasiva del nervo vago

La stimolazione invasiva del nervo vago è più comunemente eseguita come procedura diurna sotto anestesia generale. Il dispositivo di stimolazione invasiva del nervo vago cervicale sinistro (Cyberonics Inc, Houston, Texas, USA) comprende due elettrodi elettrici elicoidali bipolari (catodico e anodico) e un laccio di sicurezza. Questi sono impiantati chirurgicamente intorno al nervo vago cervicale sinistro e collegati a un generatore stimolante più comunemente posizionato nella tasca infraclavareare sinistra (Yuan e Silberstein, 2016) (Figura 4.2.1).

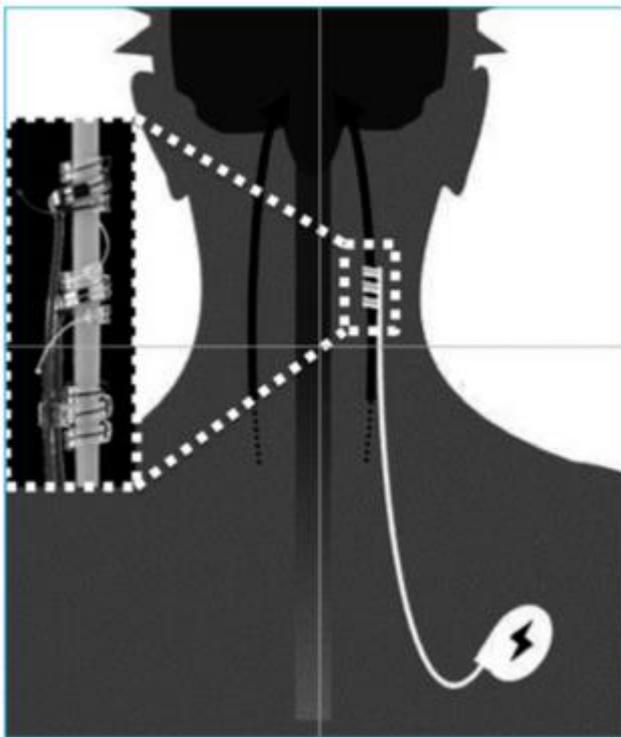


Figura 4.2.1 Stimolazione invasiva del nervo vago. Un elettrodo bipolare elicoidale viene impiantato chirurgicamente intorno al nervo vago cervicale e collegato a un generatore di stimolazione, che viene posizionato in una tasca sottocutanea nel petto.

Il generatore fornisce una bassa frequenza di stimolazione elettrica intermittente al nervo vago, anche se i parametri assoluti di stimolazione possono essere modificati in modo non invasivo utilizzando un dispositivo telemetrico collegato a un personal computer. La stimolazione iniziale tipica equivale ad un'intensità di 0.25mA (5minuti

spento, 30secondi acceso con una larghezza d'impulso di 500ms, frequenza 10Hz); l'ampiezza può essere aumentata a 1,25mA in base alla tolleranza del paziente (Yamamoto, 2015). E' stato sviluppato anche un dispositivo di stimolazione del nervo vago cervicale destro invasivo (CardioFit System, BioControl Medical, Yehud, Israele) e in contrasto ha anche un filo che viene posizionato nell'apice del ventricolo destro che rileva l'elettrocardiogramma. Questo facilita l'arrivo di un impulso al nervo vago con un ritardo predefinito dall'inizio dell'onda R nell'elettrocardiogramma (Hauptman et al., 2012). La stimolazione consiste di un elettrodo a bracciale asimmetrico bipolare a più contatti, progettato per indurre catodicamente potenziali d'azione all'interno del nervo vago, applicando contemporaneamente un blocco anodico asimmetrico, riducendo così l'attivazione delle fibre A;

mentre stimola preferenzialmente fibre efferenti vagali B e C. Questo disegno presumibilmente stimola solo le fibre vagali efferenti. Anche se gli effetti collaterali globali sono minimi, diversi eventi avversi sono stati riportati con la stimolazione invasiva della stimolazione del nervo vago. Ci sono rapporti di bradicardia e asistolia che si sono verificati come risultato della stimolazione diretta involontaria dei rami cardiaci del nervo vago, che si verifica in circa 1 su 1000 impianti (Asconape et al., 1999).

4.3 La stimolazione non invasiva del nervo vago (o transcutanea)

4.3.1 La stimolazione transcutanea del nervo vago cervicale

La stimolazione transcutanea del nervo vago cervicale viene effettuata utilizzando un dispositivo portatile che produce una forma d'onda pulsatile (impulsi di 1ms che comprendono onde sinusoidali di 5Hz ripetute a 25 Hz) che permea la pelle e le strutture sottocutanee per stimolare il nervo vago (Gammacore, Electrocore LLC, Basking Ridge, New Jersey, USA) (Figura 4.3.1).



Figura 4.3.1 Stimolazione non invasiva del nervo vago cervicale. a) Questo dispositivo portatile è posizionato sopra il nervo vago cervicale e fornisce un impulso elettrico che stimola il nervo. b) Un soggetto che riceve la stimolazione del nervo vago.

La stimolazione viene erogata con una durata della dose fissa di 2 minuti e può essere ripetuta più volte al giorno. Il paziente può alterare l'intensità dello stimolo, con l'obiettivo di ottenere lievi contrazioni facciali e quindi suggerendo un'adeguata stimolazione del nervo vago. La frequenza assoluta di ripetizione della stimolazione deve ancora essere determinata, ma alcuni studi clinici hanno utilizzato dosi fino a 12 volte al giorno (Farmer et al., 2016).

4.3.2 Stimolazione transcutanea del nervo vago auricolare

La stimolazione transauricolare del nervo vago stimola il ramo auricolare del nervo vago, chiamato anche nervo di Arnold, che fornisce gli aspetti interni delle conche, utilizzando un elettrodo che si trova adiacente al nervo (NEMOS, CerboMed, Erlangen, Germania) (Figura 4.3.2).



Figura 4.3.2 Stimolazione non invasiva del nervo vago auricolare. Il dispositivo è collocato nella parte interna dell'orecchio ed è collegato ad un generatore di stimolazione, fornendo così la stimolazione al ramo auricolare del nervo vago. a) Elettrodo auricolare e dispositivo di stimolazione. b) Elettrodo auricolare. c) Elettrodo auricolare in situ.

L'elettrodo è collegato ad una scatola stimolante, che fornisce impulsi bifasici (25V, 10Hz, 0.3ms impulso, 30 secondi stimolazione/30 secondi riposo), con l'ampiezza dell'impulso modificabile dal paziente (Farmer et al., 2016).

4.4 La stimolazione non invasiva del nervo vago: sicurezza e affidabilità

Recentemente, sono stati sviluppati dispositivi per la stimolazione non invasiva del nervo vago (nVNS) (Bremner e Rapaport, 2017). I dispositivi di stimolazione non invasiva del nervo vago (nVNS) includono la VNS auricolare transcutanea (taVNS), che ha come obiettivo il ramo auricolare del vago nell'orecchio (con i migliori risultati a livello della conca cymba e del trago) (Yakunina et al., 2017), e la VNS cervicale transcutanea (tcVNS), che agisce sul ramo cervicale che passa attraverso la guaina carotidea nel collo (Adair et al., 2020). Questi dispositivi hanno dimostrato di essere sicuri ed efficaci e di stimolare in modo affidabile il nervo vago in soggetti umani (Ben-Menachem et al., 2015; Redgrave et al., 2018;), avendo il potenziale per essere ampiamente implementati per la riabilitazione e il trattamento dei disturbi mentali (Deng et al., 2015). Sono stati riportati potenziali evocati somato sensoriali, associati all'attivazione afferente vagale sia per il VNS impiantato, che per dispositivi VNS non invasivi usati attraverso il collo o l'orecchio (Nonis et al., 2017). Gli studi che utilizzano potenziali evocati hanno dimostrato che la nVNS stimola in modo affidabile il nervo vago negli esseri umani e nei cani anestetizzati (Fallgatter et al., 2003; Polak et al., 2009). Studi di imaging funzionale del cervello di soggetti umani sani con nVNS, tra cui sia la taVNS (Frangos et al., 2015; Yakunina et al., 2017) e la tcVNS (Frangos e Komisaruk, 2017), hanno mostrato il caratteristico modello di risposta neurale delle aree cerebrali note per essere collegate al Nucleo Tractus Solitarius (NTS), il punto di trasmissione primario per le fibre nervose

vagali al cervello. Anche altri studi di neurobiologia sono coerenti con il ruolo della nVNS nella stimolazione del nervo vago, e sono stati notati miglioramenti anche in indici psicofisiologici di attività vagale con la taVNS (Badran, B. W., Mithoefer, O. J. et al., 2018; Clancy et al., 2014): studi di imaging cerebrale rivelano che i dispositivi taVNS possono modulare le afferenze vagali (Frangos et al., 2015; Garcia et al., 2017; Yakunina et al., 2017), insieme ad un miglioramento del tono vagale attraverso la frequenza cardiaca (HR), la variabilità della frequenza cardiaca (HRV) e la microneurografia (Badran, B. W., Mithoefer, O. J. et al., 2018; Clancy et al., 2014): risultati benefici sono stati notati da più gruppi sull'emicrania episodica (Garcia et al., 2017), sulla frequenza delle crisi epilettiche (Hamer e Bauer, 2019) e sulla depressione maggiore (Fang et al., 2016); mentre esistono meno studi concentrati sulla tcVNS. Tuttavia, sono stati dimostrati diversi risultati importanti: studi di imaging hanno notato che le afferenze vagali sono accessibili con la tcVNS (Frangos e Komisaruk, 2017) e, recentemente, è stato sviluppato un modello multi-scala di immagine derivato di tcVNS prevedendo l'attivazione delle fibre a causa della tcVNS (Mourdoukoutas et al., 2018). Gli effetti a valle sono stati osservati nel tono vagale cardiaco (Brock et al., 2017). Le analisi sugli effetti della taVNS e/o tcVNS sulla funzione cardiovascolare e autonoma hanno prodotto risultati misti (Brock et al., 2017; Burger et al., 2017; Chen et al., 2016; Clancy et al., 2014; Verkuil e Burger, 2019). Questi studi hanno utilizzato parametri di base come la frequenza cardiaca (HR), la variabilità della frequenza cardiaca (HRV) e la pressione sanguigna (BP), che sono facili da ottenere, ma sono influenzati dai sistemi nervosi simpatico e parasimpatico insieme alla conseguente resistenza vascolare periferica, per cui non forniscono informazioni su specifici percorsi di destinazione e sistemi fisiologici (Glick e Braunwald, 1965; Levy, 1971). I nuovi progressi nei dispositivi di rilevamento indossabili, che incorporano sismocardiografia, elettrocardiografia, ballistocardiografia, movimento e costrizione vascolare periferica, hanno migliorato la valutazione specifica della funzione simpatica, parasimpatica, cardiovascolare e vascolare periferica insieme a compiti come lo stress mentale. Questo comporta che potrebbero essere applicati alla neuromodulazione (Inan et al., 2015; Mukkamala et al., 2015;).

4.5 La stimolazione del nervo vago: benefici per i disturbi psichiatrici legati allo stress

La VNS provoca cambiamenti nella funzione cardiovascolare e periferica, riflessi da un'interazione dinamica tra l'attivazione di efferenti discendenti e afferenti ascendenti (Ardell et al., 2015). A causa di questa complessa interazione, gli effetti della neuromodulazione sui sistemi autonomici simpatici e parasimpatici devono essere considerati. La valutazione degli effetti della VNS sulla funzione autonoma ha anche una rilevanza clinica in quanto la regolazione autonoma disadattiva è il segno distintivo di molti disturbi psichiatrici stress-correlati. Lo stress traumatico è associato all'attivazione

del sistema nervoso simpatico (SNS), e può essere associato ad alterazioni durature della funzione autonoma e in casi estremi a sintomi di disturbo post traumatico da stress (PTSD) (Bremner e Pearce, 2016). L'esposizione a eventi traumatici può produrre ricordi intrusivi fortemente codificati associati ad alterazioni della funzione autonoma che possono persistere in alcuni individui vulnerabili, ed essere associati a cambiamenti a lungo termine nei circuiti cerebrali coinvolti nella risposta allo stress, e possibilmente portare a PTSD (Nemeroff et al., 2006). Lo studio dei correlati autonomici delle memorie di stress traumatico ha implicazioni cliniche per i pazienti con PTSD (Bremner, 2007). A causa del ruolo dei richiami traumatici (paura condizionata) nel PTSD, è stato studiato lo stress traumatico abbinato alla VNS transcutanea in modelli animali e nell'uomo: nei modelli animali, la tVNS con elettrodi a bracciale ha dimostrato di portare a miglioramenti nella risposta alla paura e nell'attività neurale patologica (Noble et al., 2017; Peña et al., 2013; Peña et al., 2014); alcuni studi su soggetti umani hanno riportato miglioramenti nel tono vagale in pazienti con PTSD attraverso la VNS (Lamb et al., 2017). In modelli sperimentali di PTSD, la stimolazione del nervo vago ha migliorato l'estinzione della paura condizionata e ridotto i sintomi simili al PTSD (Noble et al., 2017; Pena et al., 2014). La VNS ha effetti sulla funzione del sistema nervoso autonomo che sono probabilmente benefici per disturbi psichiatrici stress-correlati (Groves e Brown, 2005): in particolare, la VNS migliora la disfunzione autonoma, riducendo il tono simpatico e migliorando il tono parasimpatico (Polak et al., 2009; Zhang et al., 2009). Inoltre, la VNS ha altri effetti, tra cui la modulazione dei circuiti di paura (Peña et al., 2013; Peña et al., 2014; Souza et al., 2019), l'induzione di plasticità neurale (Hays et al., 2013), il miglioramento della memoria e della cognizione (Clark et al., 1998; Clark et al., 1999; Sackeim et al., 2001). Anomalie della funzione infiammatoria sono anche associate al PTSD e depressione (Miller et al., 2016): biomarcatori proinfiammatori come IL-6, sono maggiori in risposta a compiti stressanti in pazienti con diagnosi di PTSD rispetto ai pazienti senza PTSD, con risultati simili in individui con stress precoce e vulnerabilità alla depressione (Pace et al., 2006). E' stato dimostrato che il VNS riduce anche la funzione infiammatoria (Li e Olshansky, 2011; Majoie et al., 2011). Questi risultati suggeriscono che la VNS può essere utile per i disturbi psichiatrici stress-correlati, caratterizzati da neurotrasmettitori centrali e disfunzioni periferiche autonome, maggiore infiammazione, e compromissioni nell'apprendimento e nella memoria (Bremner et al., 1996; Delgado e Moreno, 2000).

Uno studio recente di Bremner et al. (2021) ha avuto lo scopo di valutare gli effetti della tcVNS sui sintomi del PTSD e le risposte infiammatorie allo stress. Sono stati valutati 20 pazienti con PTSD e randomizzati con stimolazione attiva tcVNS (N=9) o finta (N=11), in combinazione all'esposizione a script traumatici personalizzati immediatamente seguiti dalla tcVNS (attiva o finta), e la misurazione

dell'IL-6 e di altri biomarcatori dell'infiammazione. I pazienti hanno poi autosomministrato la tcVNS attiva o finta due volte al giorno per tre mesi. I sintomi del PTSD sono stati misurati con la PTSD Checklist (PCL) e la Clinician Administered PTSD Scale (CAPS), il miglioramento clinico con il Clinical Global Index (CGI) e l'ansia con la Hamilton Anxiety Scale (Ham-A) al basale e ad intervalli di un mese, seguito da una ripetizione della misurazione dei biomarcatori con script traumatici. Dopo tre mesi, i pazienti si sono autotrattati con tcVNS attiva due volte al giorno per altri tre mesi seguiti dalla valutazione con il CGI. I risultati hanno mostrato che il trattamento con la tcVNS attiva per tre mesi ha portato ad una maggiore riduzione del 31% dei sintomi del PTSD rispetto al trattamento con stimolazione finta (sham), come misurato dal PCL ($p=0.013$) (Figura 4.5.1).

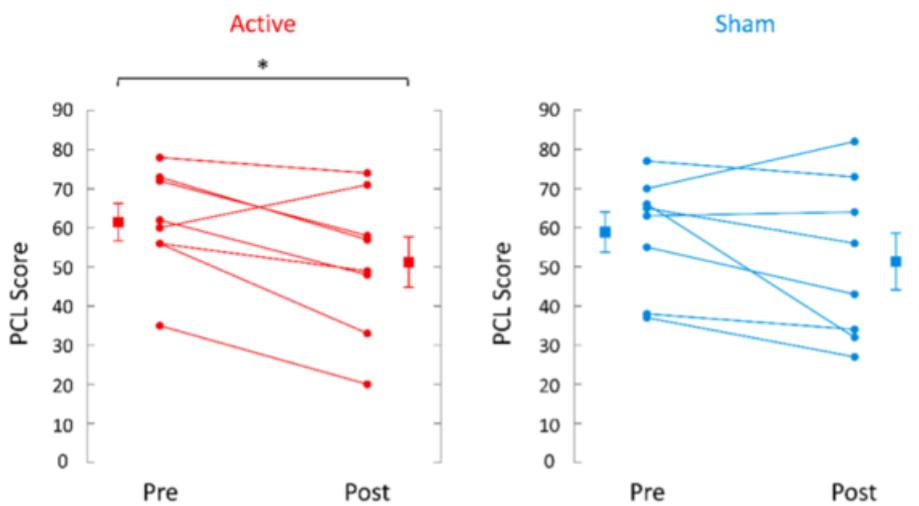


Figura 4.5.1 Effetti di un massimo di tre mesi di stimolazione transcutanea del nervo vagale cervicale (tcVNS) (a sinistra, linee rosse) o stimolazione finta (a destra, linee blu) sui sintomi del PTSD misurati con la PTSD Checklist

(PCL). I singoli partecipanti sono mostrati con linee che separano pre e post-trattamento; Le linee con le barre rappresentano le medie e le SD prima e dopo il trattamento per entrambi i gruppi. La tcVNS attiva ha portato a una riduzione del 17% dei sintomi del PTSD ($p=.013$) e lo sham una riduzione del 13% dei sintomi del PTSD dopo il trattamento ($p=.15$) ($*p<.05$ dal pretrattamento).

La tcVNS attiva ha portato a una diminuzione del 21% dei sintomi iperarousal misurati con il PCL ($p=.008$) contro una diminuzione del 17% con la stimolazione sham ($p = .06$) (Figura 4.5.2), così come la tcVNS attiva ha portato ad una diminuzione del 46% dei sintomi di ansia somatica (autonomica/ gastrointestinale) ($p=.035$) contro una diminuzione del 35% con la stimolazione sham ($p=0.22$) (Figura 4.5.3) misurati con l'Ham-A ($p<0,05$). Inoltre, la tcVNS attiva ha portato a miglioramenti misurati con il CGI rispetto al periodo di trattamento finto ($p<0,05$) (Figura 4.5.4).

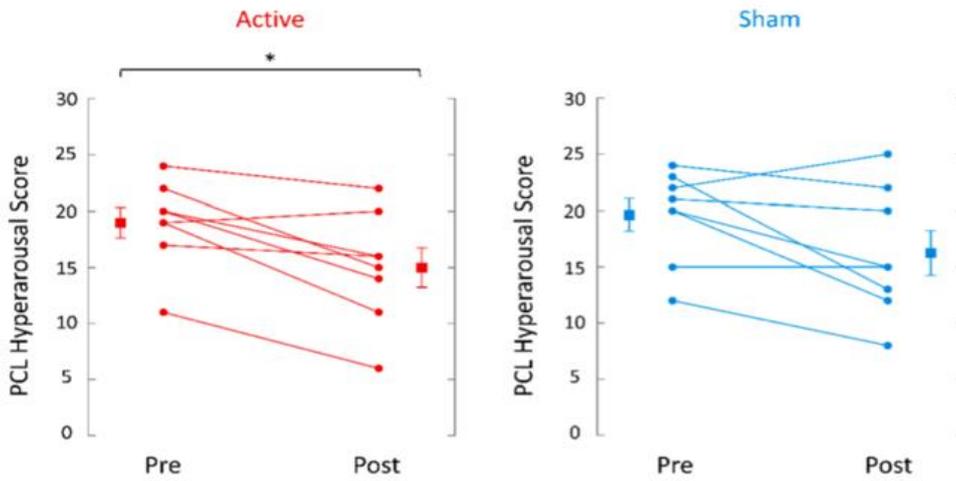


Figura 4.5.2 Effetti di tcVNS fino a tre mesi (a sinistra, linee rosse) o stimolazione finta (a destra, linee blu) sui sintomi del PTSD come misurato con la PTSD Checklist (PCL). I singoli partecipanti sono mostrati

con linee che separano pre- e post-trattamento; linee con barre rappresentano medie e SD prima e dopo il trattamento per entrambi i gruppi. La tcVNS attiva ha portato a una riduzione del 21% dei sintomi iperarousal ($p=.008$) mentre la stimolazione finta ha portato a una riduzione del 17%. ($p=.06$) ($*p<.05$ dal pretrattamento).

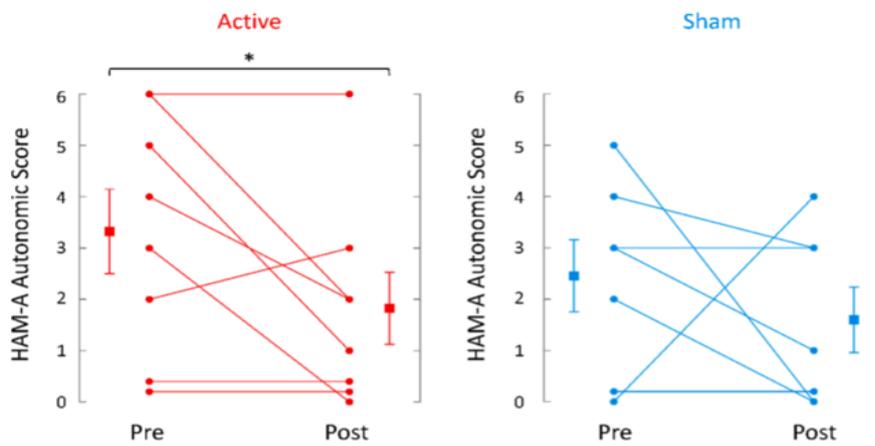


Figura 4.5.3 Effetti di tcVNS attiva e finta sull'ansia autonómica misurata con la Hamilton Anxiety Scale (Ham-A). I punteggi rappresentano la somma degli elementi per l'ansia gastrointestinale e

somatica al basale e con tre mesi di tcVNS (a sinistra, linee rosse) o stimolazione finta (a destra, linee blu). I singoli partecipanti sono mostrati con linee che separano pre- e post-trattamento; linee con barre rappresentano media e SD prima e dopo il trattamento per entrambi i gruppi. C'è stata una diminuzione del -46% in Ham-A ansia somatica nel gruppo tcVNS ($p=.036$) contro un -35% cambiamento nel gruppo di stimolazione sham ($p=.22$) ($*p<.05$ dal pretrattamento).

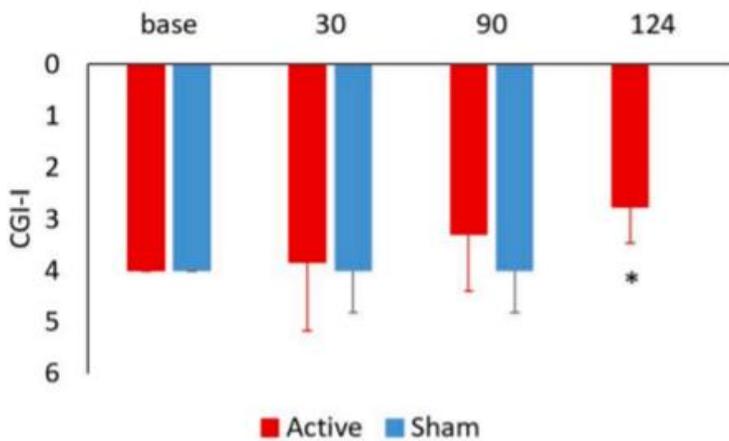


Figura 4.5.4 Effetti di tcVNS e stimolazione finta sul miglioramento clinico misurato con la scala delle impressioni cliniche globali (CGI-I) nei gruppi di stimolazione attiva tcVNS (rosso) e finta (blu) al basale e 30 e 90 giorni dopo inizio del trattamento attivo (N=9) rispetto al trattamento finto (N=11) in pazienti con PTSD. La misurazione finale a 124 giorni (34 giorni dopo l'inizio del trattamento) ha

mostrato un miglioramento significativo rispetto a dopo tre mesi di stimolazione finta (2,75; 0,71 SD contro 4,00; 0,82 SD) (*p=0,003).

L'esposizione a script traumatici personalizzati in pazienti PTSD insieme alla stimolazione finta (ma non alla tcVNS) ha portato ad un aumento significativo di IL-6 sia pre-trattamento che post-trattamento (Figura 4.5.5; Figura 4.5.6), un effetto che è stato bloccato dalla tcVNS (p<.05). Questi risultati preliminari suggeriscono che tcVNS può in parte alla base di effetti benefici sui sintomi del PTSD.

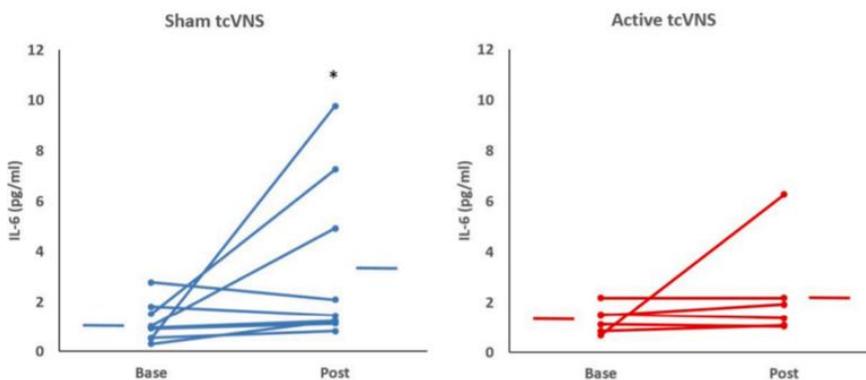


Figura 4.5.5 Effetti di tcVNS (linee rosse, lato destro) o stimolazione finta (linee blu, lato sinistro) su interleuchina-6 (IL-6) al basale e dopo l'esposizione ripetuta a script di stress traumatici (post) in pazienti con

PTSD. Le linee collegano pre e post stress nei singoli pazienti e le barre rappresentano le medie per ogni gruppo. C'era un significativo aumento di IL-6 nel gruppo con finta stimolazione (*p<0.05) non visto nel gruppo PTSD con stimolazione attiva.

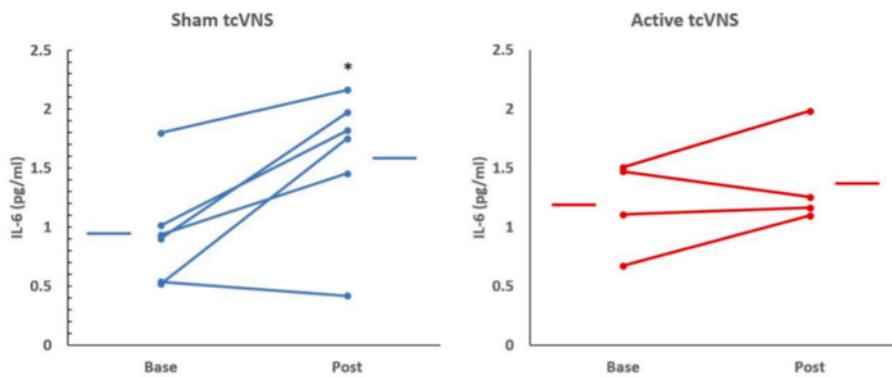


Figura 4.5.6 Effetti di tcVNS (linee rosse, lato destro) o stimolazione finta (linee blu, lato sinistro) su interleuchina-6 (IL-6) al basale (base) e dopo tre mesi di tcVNS attiva o trattamento finto in pazienti con PTSD. Le linee collegano pre e post stress nei singoli pazienti e le barre rappresentano le medie per ogni gruppo. C'è stato un aumento significativo di IL-6 nel gruppo con stimolazione finta ($*p < 0.05$) non visto nel gruppo PTSD con stimolazione attiva.

4.6 La stimolazione transcutanea del nervo vago (tVNS): HRV e modulazione parasimpatica

La stimolazione elettrica dell'orecchio esterno, denominato stimolazione transcutanea del nervo vago auricolare (taVNS), modula un ramo periferico del nervo vagale ed è considerato un intervento sicuro e ben tollerato, che è sempre più esplorato per i suoi effetti fisiologici e comportamentali (Redgrave et al., 2018). L'influenza di taVNS sul ciclo di feedback tra il SNA e il sistema nervoso centrale (SNC) può essere catturato da diverse misure come la risonanza magnetica funzionale (fMRI; Frangos et al., 2015; Kraus et al., 2013; Sclocco et al., 2019; Yakunina et al., 2017), l'elettroencefalografia (Fallgatter et al., 2003; Leutzow et al., 2013;), elettrocardiografia (Antonino et al., 2017), microneurografia (Clancy et al., 2014), e pupillometria (Warren et al., 2019). L'acquisizione multimodale di biosegnali durante la taVNS può fornire ulteriori approfondimenti sugli effetti neurofisiologici a livello di sistemi, ad esempio, con l'applicazione di concomitanti registrazioni elettroencefalografiche per l'indagine delle interazioni cervello-cuore (Keute et al., 2021; Patron et al., 2019;). Durante la taVNS è stato rilevato uno spostamento della funzione autonoma verso la predominanza parasimpatica da aumenti della variabilità della frequenza cardiaca (HRV; Clancy et al., 2014; Sclocco et al., 2019); tuttavia, ci sono ancora questioni aperte per quanto riguarda gli obiettivi della stimolazione auricolare (Badran et al., 2018a; Burger e Verkuil, 2018), l'impatto sulle aree cerebrali corticali e i meccanismi sottostanti (Leutzow et al., 2013, 2014; Polak et al., 2014) che influenzano l'interazione cuore-cervello (Keute et al., 2021). Nello studio di Machetanz et al. (2021a)

sono stati testati 13 soggetti sani, registrando elettrocardiografia (ECG), elettroencefalografia (EEG), ed elettrooculografia (EOG) simultaneamente durante la taVNS. Sono stati studiati due target di stimolazione, vale a dire, la conca cymba e il trago interno, comparandoli alla stimolazione di controllo attivo nelle vicinanze anatomiche, ovvero al crus helicis e il trago esterno (Figura 4.6.1).

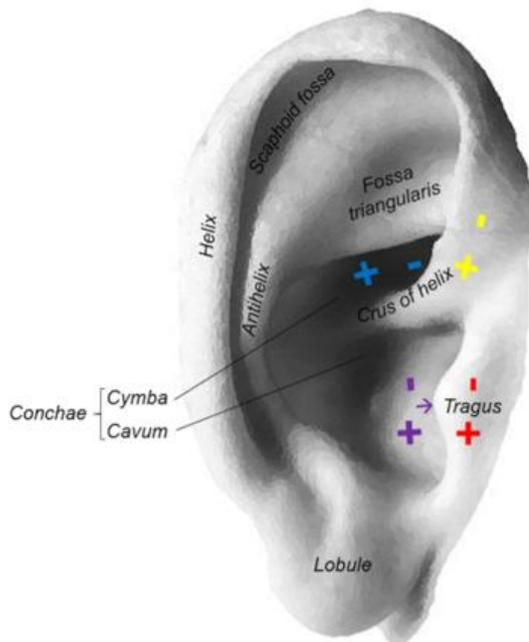


Figura 4.6.1 Luoghi di stimolazione all'orecchio: cymba conchae (blu), trago interno (viola), trago esterno (rosso), crus helicis (giallo).

Qui, è stata analizzata la relazione tra HRV ottenuto da un ECG a 3 canali (elettrodi alla clavicola sinistra, sterno e olecrano destro) e lo spettro di potenza EEG da 64 elettrodi Ag/AgCl (riferimento: FCz, terra: AFz) secondo il sistema internazionale 10-20 (Figura 4.6.2).

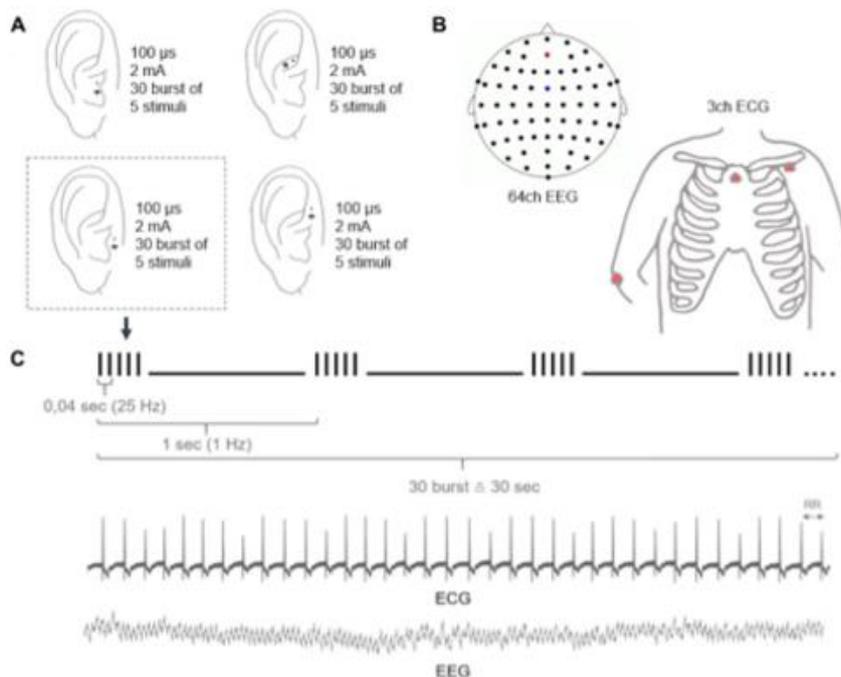


Figura 4.6.2 Panoramica della procedura di stimolazione durante le registrazioni ECG/EEG concomitanti.

L'analisi ECG di uno studio precedente ha rivelato che la taVNS della cymba conchae, e in misura minore anche del trago, ha avuto la più forte influenza sugli aumenti dell'HRV (Machetanz et al., 2021b). Pertanto, è stata scelta la stimolazione in queste due posizioni per l'analisi EEG. Più specificamente, è stata studiata l'attività oscillatoria corticale corrispondente agli aumenti dell'HRV durante la taVNS della cymba conchae e

del trago interno. Per lo studio, l'analisi è stata limitata alla stimolazione con una combinazione di parametri. In particolare, sono stati studiati gli effetti corticali della stimolazione con un'ampiezza di 2 mA e un impulso di 100 μ s, poiché in studi precedenti è stato dimostrato che questa combinazione di parametri era efficace nell'aumentare l'HRV: un'ampiezza d'impulso di 100 μ s permette un reclutamento più selettivo delle fibre rispetto alla durata più lunga degli impulsi (Gorman e Mortimer, 1983). Inoltre, un'intensità di corrente di 2 mA permette l'attivazione di una ristretta regione auricolare, e la condizione sham (finta) può essere applicata in stretta vicinanza senza sovrapposizione delle aree di stimolazione (Figura 4.6.1). Questo ha permesso di selezionare la stimolazione del crus helicis e del trago esterno come condizioni di controllo attivo. In particolare, queste posizioni di stimolazione sono in prossimità anatomica della cymba conchae e del trago interno, rispettivamente, ma hanno dimostrato di modulare l'HRV significativamente meno (Machetanz et al., 2021b). Gli aumenti di HRV indotti dalla stimolazione corrispondevano alla modulazione oscillatoria frequenza-specifica di diverse aree corticali. Tutti i target di stimolazione inducevano modulazioni di potenza che erano proporzionali all'elevazione dell'HRV (Figura 4.6.3).

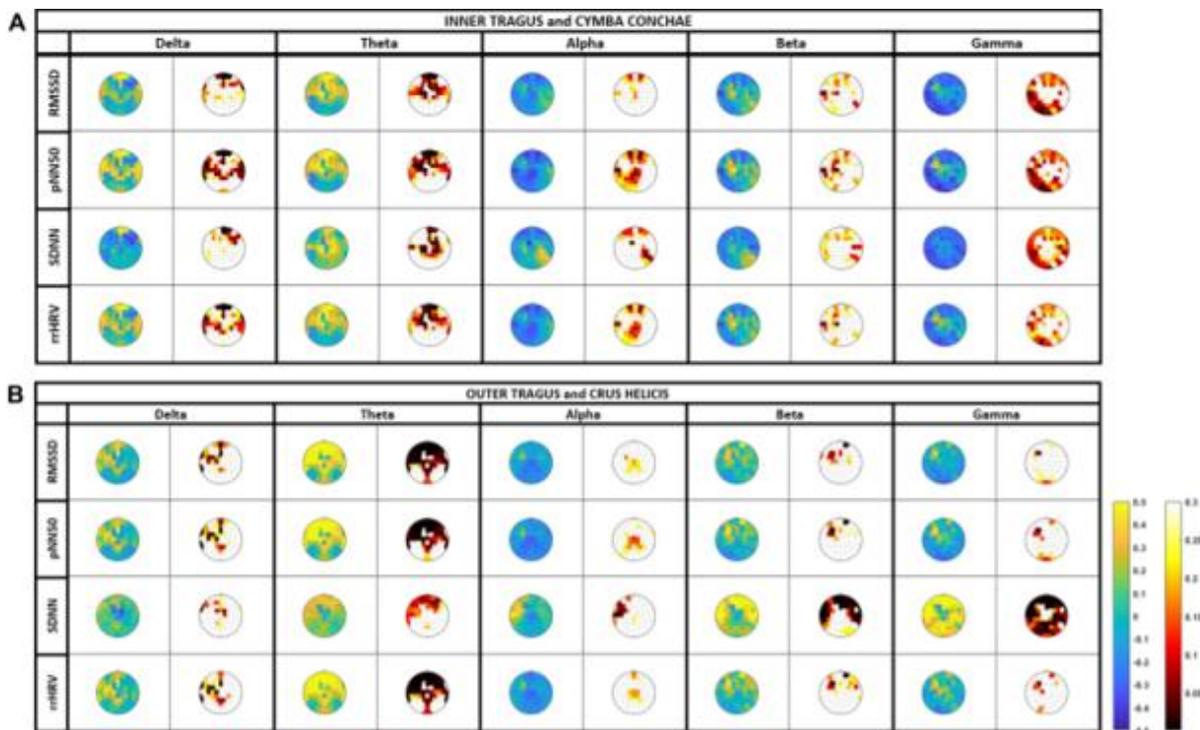


Figura 4.6.3 Correlazione tra la variabilità della frequenza cardiaca (HRV) e l'attività oscillatoria corticale (EEG): la tVNS è stata applicata alla cymba conchae/trago interno e al tragus/crus helicis con 2 mA e 100 μ s. L'attività oscillatoria è stimata nel delta (0.5-3.5 Hz), theta (4-7 Hz), alfa (8-14 Hz), beta (15-30 Hz) e gamma (31-45 Hz). I topoplot codificati a colori mostrano i valori r (coefficiente di correlazione) (scala blu-giallo) e

valori p (livello di significatività) (scala nero-bianco) dell'analisi di correlazione, dove blu e nero indicano la riduzione della potenza e la significatività, rispettivamente.

I risultati hanno indicato un aumento frontale dell'attività oscillatoria delta/theta associata ad un aumento dell'HRV durante la stimolazione del trago interno e della cymba conchae. Questo è in linea con studi precedenti che hanno rivelato un accoppiamento neuro-cardiaco tra i parametri HRV e l'attività della banda delta nella corteccia frontale come area corticale che promuove l'attività parasimpatica cardiaca (Keute et al., 2021; Patron et al., 2019; Thayer et al., 2012). Questi studi hanno mostrato un maggiore controllo cardiaco durante un accoppiamento neuro-cardiaco più forte. I cambiamenti nell'HRV durante la stimolazione della cymba conchae e del trago (che sono i due più studiati target di stimolazione auricolare) possono essere suscitati da diversi meccanismi (Machetanz et al., 2021b): uno studio di fMRI ha mostrato l'attivazione dei nuclei del tronco cerebrale vagale durante la stimolazione di entrambi i target, ma con aumenti significativi rispetto alla stimolazione di controllo al lobo dell'orecchio, solo per la cymba conchae (Yakunina et al., 2017). Nelle bande di frequenza più alte, la stimolazione dei target tVNS (trago interno / cymba conchae) e localizzazioni di controllo (trago esterno / crus heliis) ha mostrato un modello più diversificato e - in parte - opposto: la stimolazione del trago esterno/crus heliis aumentava l'attività oscillatoria con i cambiamenti corticali più importanti correlati con l'HRV per la misura SDNN, che riflette sia il sistema nervoso simpatico e parasimpatico, nelle aree frontali (banda alfa-,beta) e fronto-parietali (banda gamma). La stimolazione del trago interno / cymba conchae ha portato anche ad aumenti circoscritti delle bande alfa e beta; tuttavia, il modello predominante era una diminuzione di potenza distribuita, in particolare nella banda gamma fronto-parietale che correlava con l'HRV. Alla luce di questi risultati, anche le oscillazioni corticali possono essere utilizzate per definire luoghi di stimolazione e parametri per la ricerca a scopi terapeutici. Da un punto di vista clinico, la stimolazione transcutanea del nervo vago (tVNS) è stata sperimentata in pazienti con malattia coronarica (Zamotrinsky et al., 1997; Zamotrinsky et al., 2001), epilessia (Stefan et al., 2012) e dolore cronico (Napadow et al., 2012). L'insufficienza cardiaca è caratterizzata da una diminuzione parasimpatica e aumento dell'attività del nervo simpatico (Bibeovski e Dunlap, 2011). Pertanto, se può essere dimostrato che la tVNS è in grado di influenzare questo equilibrio autonomico verso la predominanza parasimpatica, essa potrebbe fornire un metodo per correggere lo squilibrio nei pazienti con insufficienza cardiaca. In uno studio di Clancy et al. (2014) sono stati indagati gli effetti della tVNS sulla funzione autonoma cardiovascolare in partecipanti sani misurando la variabilità della frequenza cardiaca (HRV). Gli effetti dei parametri della tVNS sulla funzione autonoma in 48 partecipanti sani (24 donne, 24 uomini; 20-62 anni) sono stati studiati utilizzando la variabilità della

frequenza cardiaca (HRV) e la microneurografia. La tVNS è stata eseguita utilizzando una macchina per la stimolazione elettrica transcutanea dei nervi (TENS) ed elettrodi di superficie modificati. I partecipanti hanno ricevuto una stimolazione attiva (200 ms, 30 Hz; n=34) o finta (n=14). La tVNS attiva ha aumentato significativamente l'HRV nei partecipanti sani, rivelando una significativa diminuzione del rapporto LF / HF ($P= 0.026$). Non c'è stato alcun cambiamento significativo nel rapporto LF/HF nel gruppo di stimolazione tVNS finta ($P > 0.05$) (Tabella 4.6.4; Fig. 4.6.5).

	Base	Stimulation	P	Base	Stimulation	P
Total power (ms^2)	2463.75±732.50	2789.22±843.02	n.s.	2735.31±422.23	3212.17±497.45	n.s.
LF Power (ms^2)	615.52±168.65	664.63±160.85	n.s.	906.39±133.74	821.49±177.62	n.s.
HF Power (ms^2)	1109.41±395.90	1286.40±469.05	n.s.	972.67±208.32	1043.02±178.65	n.s.
LF/HF	1.16±0.30	1.19±0.32	n.s.	1.26±0.15	1.04±0.14	0.026

Tabella 4.6.4 Valori di HRV per i gruppi tVNS finta e attiva. Vi stata una diminuzione significativa del rapporto LF/HF durante la tVNS attiva ($P=0.026$). Non è risultato alcun cambiamento significativo nella potenza totale, bassa potenza o alta potenza durante la tVNS attiva. Inoltre, non vi è stato alcun cambiamento significativo in qualsiasi valore HRV nel gruppo di tVNS finta.

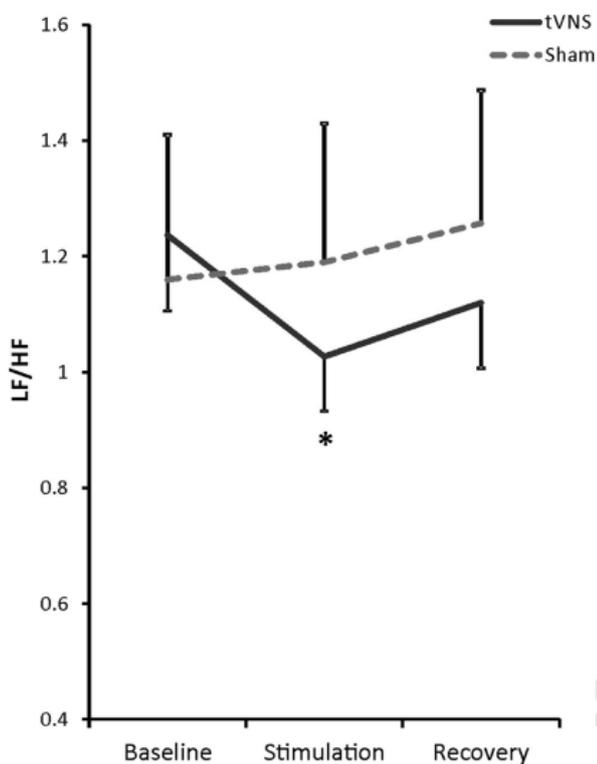


Figura 4.6.5 Diminuzione significativa del rapporto LF/HF durante la tVNS attiva ($P = 0.026$) mentre non vi è alcun cambiamento significativo durante la tVNS finta.

Applicando la microneurografia per registrare direttamente il nervo vasocostrittore simpatico, si è verificata una significativa diminuzione della frequenza dell'attività nervosa simpatica muscolare (MSNA) (effetto tempo, $P= 0.001$) e dell'incidenza (effetto tempo, $P=0.002$; Fig. 4.6.6) durante la tVNS (n=10): 8 di questi 10 partecipanti hanno risposto alla tVNS con una diminuzione del MSNA, mentre i 2 partecipanti restanti non hanno mostrato alcun cambiamento, che corrispondeva con gli effetti della tVNS sull'HRV di questi individui.

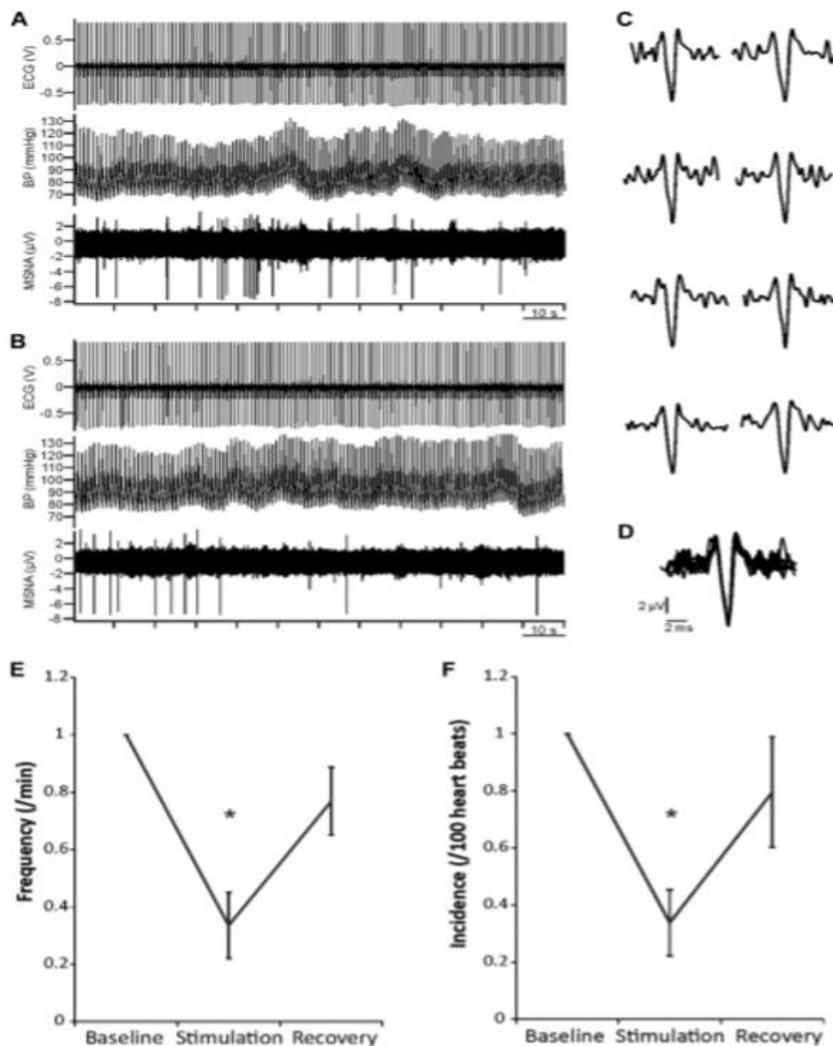


Figura 4.6.6 Esempio di registrazione microneurografica durante un esercizio isometrico di presa della mano e gli effetti della tVNS sul MSNA. Registrazione isometrica della manopola che mostra l'aumento della frequenza cardiaca, BP e MSNA durante handgrip seguita da recupero (A; asterischi denotano unità MSNA). Unità MSNA in modo più dettagliato (B) e sovrapposto (C). La tVNS riduce significativamente la frequenza s-MSNA (D; ** $P = 0.001$) e l'incidenza (E; ** $P = 0.002$).

Il nervo vago sinistro è associato alla funzione ventricolare. Risultati recenti esclusivamente in pazienti con epilessia (Zaami et al., 2007), hanno rivelato che la VNS influenza la modulazione cardiovascolare sia simpatica che parasimpatica, ma non ha impatto negativo sulla regolazione cardiovascolare autonoma (Stemper et al., 2008). La disregolazione autonoma si verifica frequentemente in pazienti depressivi (Carney et al., 2001) che possono anche mostrare un'alterata variabilità della frequenza cardiaca (HRV). L'HRV, la quantità di fluttuazione della frequenza cardiaca intorno alla frequenza cardiaca media, può essere usata per sondare il sistema nervoso autonomo (Carney et al., 2001). Le misurazioni dell'HRV sono state sempre più applicate per indagare disturbi psichiatrici (per esempio, disturbi affettivi, disturbi di panico) e l'impatto dei trattamenti psicofarmacologici sulle funzioni autonome (Rechlin, 1994; Siepmann et al., 2004; Siepmann et al., 2005). Una significativa diminuzione della variabilità delle frequenze cardiache nei pazienti depressi è stata interpretata come causata da una diminuzione del tono parasimpatico (Mueck-Weymann et al., 2002). È stato anche dimostrato che il trattamento con antidepressivi

triciclici, ma non con inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, diminuisce l'HRV (Rechlin, 1994). In uno studio di Sperling et al. (2010) sono stati testati 9 pazienti (5 donne e 4 uomini; età 51,6 anni) che soffrono di un episodio depressivo maggiore (criteri ICD-10) e sono stati trattati nell'ospedale universitario di Erlangen (Germania) con un sistema VNS. Il gruppo di controllo è stato reclutato da un programma di screening e consisteva in 9 soggetti sani di pari età e sesso (5 donne, 4 uomini; età 50,2 anni). La frequenza cardiaca (HR) e la radice quadrata media delle differenze successive di battiti normali (RMSSD) sono serviti come indicatori delle alterazioni dell'HRV. Sono stati definiti i seguenti parametri: 1) parametri basali per la frequenza cardiaca (HR) e la radice quadrata media delle differenze tra battiti successivi (RMSSD) in condizioni di "spegnimento" (interruzione completa del programma) per i pazienti, rispettivamente per i soggetti di controllo; 2) condizioni "accese" prima della stimolazione (intervallo programmato di 5 minuti di intervallo) per HR e RMSSD; 3) condizioni "accese" durante la stimolazione (intervallo programmato di 30 secondi) per HR e RMSSD; 4) Registrazione di HR e RMSSD in condizioni "spente" 60 secondi dopo la stimolazione (effetto posticipato). Quando si confrontano i pazienti depressivi trattati con un gruppo di controllo, l'analisi della frequenza cardiaca ha rivelato significativamente ($t = 2,8$; $df = 16$, $p = 0,012$) elevate frequenze cardiache durante le condizioni completamente spento, durante la condizione "accesa" in intervalli senza stimolazione (periodo 5 minuti) ($t = 3,0$; $p = 0,009$) e durante le condizioni di stimolazione (30 s) ($t = 2,8$, Levene corretto, $p = 0,015$). Il RMSSD (radice quadrata media delle differenze successive) come una misura dell'HRV, è aumentato significativamente in condizioni di accensione durante la stimolazione (30 s) in 6 pazienti rispetto agli intervalli senza stimolazione ($t = -4,7$; $df=5$, $p = 0,006$) e al basale. Né bradicardia né fluttuazioni della pressione sanguigna sono stati osservati in nessuno dei pazienti. I risultati della frequenza cardiaca (HR), i valori RMSSD e gli effetti nei pazienti senza VNS (basale), prima e durante la stimolazione VNS rispetto ai controlli sono riassunti nella tabella 4.6.7.

Id	Heart rate (beats per minute)				RMSSD				Side effects
	Control Subjects	Patients		Control Subjects	Patients		Control Subjects	Patients	
		Baseline	Stimulation		Baseline	Stimulation			
			on	off			on	off	
1	68	85	83	89	69.9	7.1	9.0	7.1	-
2	75	87	100	89	51.6	19.7	20.4	19.9	hoarseness
3	69	82	74	80	105.1	10.5	13.1	10.7	-
4	78	116	115	121	51.2	5.2	5.4	5.4	-
5	73	89	81	90	135.7	28.6	26.4	28.8	-
6	68	85	73	86	88.7	11.6	10.3	11.8	-
7	91	91	108	94	90.8	10.9	13.1	10.7	hoarseness
8	57	93	100	93	66.1	4.7	5.1	4.4	dysphagia
9	79	66	78	68	104.0	6.3	8.0	6.5	hoarseness

Tabella 4.6.7 Variabilità della frequenza cardiaca di pazienti con VNS e soggetti sani di controllo.

I risultati hanno evidenziato che effetti cardiaci clinicamente rilevanti non sono stati osservati in tutto lo studio. La VNS induce cambiamenti reversibili nella variabilità della frequenza cardiaca in pazienti con depressione maggiore durante condizioni di stimolazione.

Il nervo vago continua ad essere un'area di interesse fisiopatologico in un certo numero di discipline cliniche. La stimolazione del nervo vago ha generato grande interesse e continua ad essere attivamente studiata. Tuttavia, nonostante risultati iniziali promettenti in molte di queste aree, ci sono una serie di insidie e lacune nella conoscenza che devono essere affrontate, poiché è improbabile che la stimolazione del nervo vago rappresenti un rimedio universale terapeutico. Ciononostante, la stimolazione del nervo vago è una potenziale opzione di trattamento che deve essere studiata anche se il suo posto assoluto nella pratica clinica deve ancora essere pienamente determinato (Farmer et al., 2016).

BIBLIOGRAFIA

Aaronson, S. T., Sears, P., Ruvuna, F., Bunker, M., Conway, C. R., Dougherty, D. D., Reimherr, F. W., Schwartz, T. L., & Zajecka, J. M. (2017). A 5-Year Observational Study of Patients With Treatment-Resistant Depression Treated With Vagus Nerve Stimulation or Treatment as Usual: Comparison of Response, Remission, and Suicidality. *The American journal of psychiatry*, *174*(7), 640–648. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.16010034>

Achenbach, T. M. (1988). *Child behavior checklist for ages 2-3*. Burlington, VT: University Associates in Psychiatry.

Adair, D., Truong, D., Esmaeilpour, Z., Gebodh, N., Borges, H., Ho, L., Bremner, J. D., Badran, B. W., Napadow, V., Clark, V. P., & Bikson, M. (2020). Electrical stimulation of cranial nerves in cognition and disease. *Brain stimulation*, *13*(3), 717–750. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2020.02.019>

Akselrod, S., Gordon, D., Ubel, F. A., Shannon, D. C., Berger, A. C., & Cohen, R. J. (1981). Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science (New York, N.Y.)*, *213*(4504), 220–222. <https://doi.org/10.1126/science.6166045>

Aldao, A., & Mennin, D. S. (2012). Paradoxical cardiovascular effects of implementing adaptive emotion regulation strategies in generalized anxiety disorder. *Behaviour research and therapy*, *50*(2), 122–130. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2011.12.004>

American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4th ed.). American Psychiatric Publishing, Inc..

American Psychiatric Association. (2013). Depressive disorders. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. American Psychiatric Publishing, Arlington, pp. 155–188 DSM-5.

American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.) Arlington VA: Author.

Anda, R. F., Felitti, V. J., Bremner, J. D., Walker, J. D., Whitfield, C., Perry, B. D., Dube, S. R., & Anderson L. S. (2008). Predictors of parenting stress in a diverse sample of parents of early adolescents in high-risk communities. *Nursing research*, *57*(5), 340–350.

<https://doi.org/10.1097/01.NNR.0000313502.92227.87>

Antonino, D., Teixeira, A. L., Maia-Lopes, P. M., Souza, M. C., Sabino-Carvalho, J. L., Murray, A. R., Deuchars, J., & Vianna, L. C. (2017). Non-invasive vagus nerve stimulation acutely improves spontaneous cardiac baroreflex sensitivity in healthy young men: A randomized placebo-controlled trial. *Brain stimulation*, *10*(5), 875–881. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.05.006>

Appelhans, B. M., & Luecken, L. J. (2006). Heart Rate Variability as an Index of Regulated Emotional Responding. *Review of General Psychology*, *10*(3), 229–240. <https://doi.org/10.1037/1089-2680.10.3.229>

Ardell, J. L., Rajendran, P. S., Nier, H. A., KenKnight, B. H., & Armour, J. A. (2015). Central-peripheral neural network interactions evoked by vagus nerve stimulation: functional consequences on control of cardiac function. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, *309*(10), H1740–H1752. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00557.2015>

Asconapé, J. J., Moore, D. D., Zipes, D. P., Hartman, L. M., & Duffell, W. H., Jr (1999). Bradycardia and asystole with the use of vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy: a rare complication of intraoperative device testing. *Epilepsia*, *40*(10), 1452–1454. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1999.tb02019.x>

Badran, B. W., Brown, J. C., Dowdle, L. T., Mithoefer, O. J., LaBate, N. T., Coatsworth, J., DeVries, W. H., Austelle, C. W., McTeague, L. M., Yu, A., Bikson, M., Jenkins, D. D., & George, M. S. (2018a). Tragus or cymba conchae? Investigating the anatomical foundation of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation (taVNS). *Brain stimulation*, *11*(4), 947–948. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2018.06.003>

Badran, B. W., Dowdle, L. T., Mithoefer, O. J., LaBate, N. T., Coatsworth, J., Brown, J. C., DeVries, W. H., Austelle, C. W., McTeague, L. M., & George, M. S. (2018). Neurophysiologic effects of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation (taVNS) via electrical stimulation of the tragus: A concurrent taVNS/fMRI study and review. *Brain stimulation, 11*(3), 492–500. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.12.009>

Badran, B. W., Mithoefer, O. J., Summer, C. E., LaBate, N. T., Glusman, C. E., Badran, A. W., DeVries, W. H., Summers, P. M., Austelle, C. W., McTeague, L. M., Borckardt, J. J., & George, M. S. (2018). Short trains of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation (taVNS) have parameter-specific effects on heart rate. *Brain stimulation, 11*(4), 699–708. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2018.04.004>

Badran, B. W., Yu, A. B., Adair, D., Mappin, G., DeVries, W. H., Jenkins, D. D., George, M. S., & Bikson, M. (2019). Laboratory Administration of Transcutaneous Auricular Vagus Nerve Stimulation (taVNS): Technique, Targeting, and Considerations. *Journal of visualized experiments : JoVE*, (143), 10.3791/58984. <https://doi.org/10.3791/58984>

Ballenger, J. C., Davidson, J. R., Lecrubier, Y., Nutt, D. J., Foa, E. B., Kessler, R. C., McFarlane, A. C., & Shalev, A. Y. (2000). Consensus statement on posttraumatic stress disorder from the International Consensus Group on Depression and Anxiety. *The Journal of clinical psychiatry, 61 Suppl 5*, 60–66.

Ballenger, J. C., Davidson, J. R., Lecrubier, Y., Nutt, D. J., Marshall, R. D., Nemeroff, C. B., Shalev, A. Y., & Yehuda, R. (2004). Consensus statement update on posttraumatic stress disorder from the international consensus group on depression and anxiety. *The Journal of clinical psychiatry, 65 Suppl 1*, 55–62.

Balzarotti, S., Biassoni, F., Colombo, B., & Ciceri, M. R. (2017). Cardiac vagal control as a marker of emotion regulation in healthy adults: A review. *Biological psychology, 130*, 54–66. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2017.10.008>

Bar-Haim, Y., Marshall, P. J., & Fox, N. A. (2000). Developmental changes in heart period and high-frequency heart period variability from 4 months to 4 years of age. *Developmental psychobiology*, 37(1), 44–56.

[https://doi.org/10.1002/1098-2302\(200007\)37:1<44::aid-dev6>3.0.co;2-7](https://doi.org/10.1002/1098-2302(200007)37:1<44::aid-dev6>3.0.co;2-7)

Barkley, R. A. (1997). Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychological bulletin*, 121(1), 65–94. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.121.1.65>

Bazhenova, O. V., Plonskaia, O., & Porges, S. W. (2001). Vagal reactivity and affective adjustment in infants during interaction challenges. *Child development*, 72(5), 1314–1326. <https://doi.org/10.1111/1467-8624.00350>

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. <https://doi.org/10.1017/s0954579401002012>

Beauchaine, T. P. (2015). Respiratory Sinus Arrhythmia: A Transdiagnostic Biomarker of Emotion Dysregulation and Psychopathology. *Current opinion in psychology*, 3, 43–47. <https://doi.org/10.1016/j.copsyc.2015.01.017>

Ben-Menachem, E., Hellström, K., Waldton, C., & Augustinsson, L. E. (1999). Evaluation of refractory epilepsy treated with vagus nerve stimulation for up to 5 years. *Neurology*, 52(6), 1265–1267. <https://doi.org/10.1212/wnl.52.6.1265>

Ben-Menachem, E., Revesz, D., Simon, B. J., & Silberstein, S. (2015). Surgically implanted and non-invasive vagus nerve stimulation: a review of efficacy, safety and tolerability. *European journal of neurology*, 22(9), 1260–1268. <https://doi.org/10.1111/ene.12629>

Berntson, G. G., Cacioppo, J. T., & Quigley, K. S. (1991). Autonomic determinism: the modes of autonomic control, the doctrine of autonomic space, and the laws of autonomic constraint. *Psychological review*, 98(4), 459–487. <https://doi.org/10.1037/0033-295x.98.4.459>

Berntson, G. G., Cacioppo, J. T., Binkley, P. F., Uchino, B. N., Quigley, K. S., & Fieldstone, A. (1994). Autonomic cardiac control. III. Psychological stress and cardiac response in autonomic space as revealed by pharmacological blockades. *Psychophysiology*, *31*(6), 599–608.

<https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1994.tb02352.x>

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*(6), 623–648.

<https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1997.tb02140.x>

Berntson, G. G., Sarter, M., & Cacioppo, J. T. (1998). Anxiety and cardiovascular reactivity: the basal forebrain cholinergic link. *Behavioural brain research*, *94*(2), 225–248.

[https://doi.org/10.1016/s0166-4328\(98\)00041-2](https://doi.org/10.1016/s0166-4328(98)00041-2)

Berry, J. O., & Jones, W. H. (1995). The Parental Stress Scale: Initial Psychometric Evidence. *Journal of Social and Personal Relationships*, *12*(3), 463–

472. <https://doi.org/10.1177/0265407595123009>

Bibeovski, S., & Dunlap, M. E. (2011). Evidence for impaired vagus nerve activity in heart failure. *Heart failure reviews*, *16*(2), 129–135. <https://doi.org/10.1007/s10741-010-9190-6>

Bikson, M., Grossman, P., Thomas, C., Zannou, A. L., Jiang, J., Adnan, T., Mourdoukoutas, A. P., Kronberg, G., Truong, D., Boggio, P., Brunoni, A. R., Charvet, L., Fregni, F., Fritsch, B., Gillick, B., Hamilton, R. H., Hampstead, B. M., Jankord, R., Kirton, A., Knotkova, H., ... Woods, A. J. (2016). Safety of Transcranial Direct Current Stimulation: Evidence Based Update 2016. *Brain stimulation*, *9*(5), 641–661. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.06.004>

Bikson, M., Unal, G., Brunoni, A., Loo, C. (2017). What psychiatrists need to know about transcranial direct current stimulation. *Psychiatr. Times*, *34*, 1–3.

Blanchard, E. B., Buckley, T. C., Hickling, E. J., & Taylor, A. E. (1998). Posttraumatic stress disorder and comorbid major depression: is the correlation an illusion?. *Journal of anxiety disorders*, *12*(1), 21–37. [https://doi.org/10.1016/s0887-6185\(97\)00047-9](https://doi.org/10.1016/s0887-6185(97)00047-9)

Bornstein, M. H., & Suess, P. E. (2000). Physiological self-regulation and information processing in infancy: cardiac vagal tone and habituation. *Child development*, *71*(2), 273–287. <https://doi.org/10.1111/1467-8624.00143>

Bremner, J. D., Krystal, J. H., Southwick, S. M., & Charney, D. S. (1996). Noradrenergic mechanisms in stress and anxiety: II. Clinical studies. *Synapse (New York, N.Y.)*, *23*(1), 39–51. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-2396\(199605\)23:1<39::AID-SYN5>3.0.CO;2-I](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-2396(199605)23:1<39::AID-SYN5>3.0.CO;2-I)

Bremner, J. D. (2007). Neuroimaging in posttraumatic stress disorder and other stress-related disorders. *Neuroimaging clinics of North America*, *17*(4), 523–ix. <https://doi.org/10.1016/j.nic.2007.07.003>

Bremner, J.D., Vaccarino V. (2015) Neurobiology of Early Life Stress in Women. In: Orth-Gomér K., Schneiderman N., Vaccarino V., Deter HC. (eds) Psychosocial Stress and Cardiovascular Disease in Women. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-09241-6_11

Bremner, J. D. (2016). *Posttraumatic stress disorder: From neurobiology to treatment*. John Wiley & Sons.

Bremner, J. D., & Pearce, B. (2016). Neurotransmitter, neurohormonal, and neuropeptid function in stress and PTSD. *Posttraumatic stress disorder: From neurobiology to treatment*, 181-232.

Bremner, J. D., & Rapaport, M. H. (2017). Vagus Nerve Stimulation: Back to the Future. *The American journal of psychiatry*, *174*(7), 609–610. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17040422>

Bremner, J. D., Wittbrodt, M. T., Gurel, N. Z., Shandhi, M. H., Gazi, A. H., Jiao, Y., Levantsevych, O. M., Huang, M., Beckwith, J., Herring, I., Murrah, N., Driggers, E. G., Ko, Y. A., Alkhalaf, M. L., Soudan, M., Shallenberger, L., Hankus, A. N., Nye, J. A., Park, J., Woodbury, A., ... Inan, O. T. (2021). Transcutaneous Cervical Vagal Nerve Stimulation in Patients with Posttraumatic Stress Disorder (PTSD): A Pilot Study of Effects on PTSD Symptoms and Interleukin-6 Response to Stress. *Journal of affective disorders reports*, *6*, 100190. <https://doi.org/10.1016/j.jadr.2021.100190>

Bridgett, D. J., Burt, N. M., Edwards, E. S., & Deater-Deckard, K. (2015). Intergenerational transmission of self-regulation: A multidisciplinary review and integrative conceptual framework. *Psychological bulletin*, *141*(3), 602–654. <https://doi.org/10.1037/a0038662>

Brock, C., Brock, B., Aziz, Q., Møller, H. J., Pfeiffer Jensen, M., Drewes, A. M., & Farmer, A. D. (2017). Transcutaneous cervical vagal nerve stimulation modulates cardiac vagal tone and tumor necrosis factor-alpha. *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society*, 29(5), 10.1111/nmo.12999. <https://doi.org/10.1111/nmo.12999>

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 : a publication of the Society of Behavioral Medicine*, 20(4), 326–332. <https://doi.org/10.1007/BF02886382>

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. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2006.07.016>

Burger, A. M., Verkuil, B., Fenlon, H., Thijs, L., Cools, L., Miller, H. C., Vervliet, B., & Van Diest, I. (2017). Mixed evidence for the potential of non-invasive transcutaneous vagal nerve stimulation to improve the extinction and retention of fear. *Behaviour research and therapy*, 97, 64–74. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2017.07.005>

Burger, A. M., & Verkuil, B. (2018). Transcutaneous nerve stimulation via the tragus: are we really stimulating the vagus nerve?. *Brain stimulation*, 11(4), 945–946. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2018.03.018>

Buss, A. H., & Plomin, R. (1984). *Temperament: Early developing personality traits*. Lawrence Erlbaum. Hillsdale, New Jersey

Bylsma, L. M., Salomon, K., Taylor-Clift, A., Morris, B. H., & Rottenberg, J. (2014). Respiratory sinus arrhythmia reactivity in current and remitted major depressive disorder. *Psychosomatic medicine*, 76(1), 66–73. <https://doi.org/10.1097/PSY.000000000000019>

Cacioppo, J. T., Berntson, G. G., Binkley, P. F., Quigley, K. S., Uchino, B. N., & Fieldstone, A. (1994). Autonomic cardiac control. II. Noninvasive indices and basal response as revealed by autonomic blockades. *Psychophysiology*, *31*(6), 586–598. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1994.tb02351.x>

Calkins, S. D. (1994). Origins and outcomes of individual differences in emotion regulation. *Monographs of the Society for Research in Child Development*, *59*(2-3), 53–72. <https://doi.org/10.1111/j.1540-5834.1994.tb01277.x>

Calkins, S.D., Smith, C. L., Gill, K. & Johnson, M.C. (1998). Maternal interactive style across contexts: Relations to emotional, behavioral and physiological regulation during toddlerhood. *Social Development*, *7*, 350-369. <https://doi.org/10.1111/1467-9507.00072>

Campanella, C., & Bremner, J. D. (2016). Neuroimaging of PTSD. *Posttraumatic stress disorder: from neurobiology to treatment*. Hoboken, New Jersey: Wiley-Blackwell, 291-320.

Carney, R. M., Blumenthal, J. A., Stein, P. K., Watkins, L., Catellier, D., Berkman, L. F., Czajkowski, S. M., O'Connor, C., Stone, P. H., & Freedland, K. E. (2001). Depression, heart rate variability, and acute myocardial infarction. *Circulation*, *104*(17), 2024–2028. <https://doi.org/10.1161/hc4201.097834>

Chen, S. P., Ay, I., Lopes de Morais, A., Qin, T., Zheng, Y., Sadeghian, H., Oka, F., Simon, B., Eikermann-Haerter, K., & Ayata, C. (2016). Vagus nerve stimulation inhibits cortical spreading depression. *Pain*, *157*(4), 797–805. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000437>

Cipriano, E. A., Skowron, E. A., & Gatzke-Kopp, L. M. (2011). Preschool children's cardiac reactivity moderates relations between exposure to family violence and emotional adjustment. *Child Maltreatment*, *16*(3), 205–215. <https://doi.org/10.1177/1077559511408887>

Clancy, J. A., Mary, D. A., Witte, K. K., Greenwood, J. P., Deuchars, S. A., & Deuchars, J. (2014). Non-invasive vagus nerve stimulation in healthy humans reduces sympathetic nerve activity. *Brain stimulation*, *7*(6), 871–877. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.07.031>

Clark, K. B., Naritoku, D. K., Smith, D. C., Browning, R. A., & Jensen, R. A. (1999). Enhanced recognition memory following vagus nerve stimulation in human subjects. *Nature neuroscience*, 2(1), 94–98. <https://doi.org/10.1038/4600>

Clark, K. B., Smith, D. C., Hassert, D. L., Browning, R. A., Naritoku, D. K., & Jensen, R. A. (1998). Posttraining electrical stimulation of vagal afferents with concomitant vagal efferent inactivation enhances memory storage processes in the rat. *Neurobiology of learning and memory*, 70(3), 364–373. <https://doi.org/10.1006/nlme.1998.3863>

Coddington, R. D. (1972). The significance of life events as etiologic factors in the diseases of children. II. A study of a normal population. *Journal of psychosomatic research*, 16(3), 205–213. [https://doi.org/10.1016/0022-3999\(72\)90045-1](https://doi.org/10.1016/0022-3999(72)90045-1)

Cohen, H., Kotler, M., Matar, M. A., Kaplan, Z., Miodownik, H., & Cassuto, Y. (1997). Power spectral analysis of heart rate variability in posttraumatic stress disorder patients. *Biological psychiatry*, 41(5), 627–629. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(96\)00525-2](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(96)00525-2)

Cohen, H., Matar, M. A., Kaplan, Z., & Kotler, M. (1999). Power spectral analysis of heart rate variability in psychiatry. *Psychotherapy and psychosomatics*, 68(2), 59–66. <https://doi.org/10.1159/000012314>

Cohen, H., Benjamin, J., Geva, A. B., Matar, M. A., Kaplan, Z., & Kotler, M. (2000). Autonomic dysregulation in panic disorder and in post-traumatic stress disorder: application of power spectrum analysis of heart rate variability at rest and in response to recollection of trauma or panic attacks. *Psychiatry research*, 96(1), 1–13. [https://doi.org/10.1016/s0165-1781\(00\)00195-5](https://doi.org/10.1016/s0165-1781(00)00195-5)

Dale, L. P., Carroll, L. E., Galen, G., Hayes, J. A., Webb, K. W., & Porges, S. W. (2009). Abuse history is related to autonomic regulation to mild exercise and psychological wellbeing. *Applied psychophysiology and biofeedback*, 34(4), 299–308. <https://doi.org/10.1007/s10484-009-9111-4>

Davis, L., Hamner, M., & Bremner, J. D. (2016). Pharmacotherapy for PTSD: effects on PTSD symptoms and the brain. *Posttraumatic Stress Disorder: From Neurobiology to Treatment*. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell, 389-412.

Dawes, G. S., Lobb, M. O., Mandruzzato, G., Moulden, M., Redman, C. W., & Wheeler, T. (1993). Large fetal heart rate decelerations at term associated with changes in fetal heart rate variation. *American journal of obstetrics and gynecology*, *168*(1 Pt 1), 105–111. [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(12\)90895-9](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(12)90895-9)

De Ferrari, G. M., Crijns, H. J., Borggrefe, M., Milasinovic, G., Smid, J., Zabel, M., Gavazzi, A., Sanzo, A., Dennert, R., Kuschyk, J., Raspopovic, S., Klein, H., Swedberg, K., Schwartz, P. J., & CardioFit Multicenter Trial Investigators (2011). Chronic vagus nerve stimulation: a new and promising therapeutic approach for chronic heart failure. *European heart journal*, *32*(7), 847–855. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq391>

De Ferrari, G. M., Tuinenburg, A. E., Ruble, S., Brugada, J., Klein, H., Butter, C., Wright, D. J., Schubert, B., Solomon, S., Meyer, S., Stein, K., Ramuzat, A., & Zannad, F. (2014). Rationale and study design of the NEuroCardiac TherApy foR Heart Failure Study: NECTAR-HF. *European journal of heart failure*, *16*(6), 692–699. <https://doi.org/10.1002/ejhf.80>

de Souza, A. C., Cisternas, J. R., de Abreu, L. C., Roque, A. L., Monteiro, C. B., Adami, F., Vanderlei, L. C., Sousa, F. H., Ferreira, L. L., & Valenti, V. E. (2014). Fractal correlation property of heart rate variability in response to the postural change maneuver in healthy women. *International archives of medicine*, *7*, 25. <https://doi.org/10.1186/1755-7682-7-25>

DeGangi, G. A., DiPietro, J. A., Greenspan, S. I., & Porges, S. W. (1991). Psychophysiological characteristics of the regulatory disordered infant. *Infant Behavior & Development*, *14*(1), 37–50. [https://doi.org/10.1016/0163-6383\(91\)90053-U](https://doi.org/10.1016/0163-6383(91)90053-U)

Delgado, P. L., & Moreno, F. A. (2000). Role of norepinephrine in depression. *The Journal of clinical psychiatry*, *61 Suppl 1*, 5–12.

Deng, Z. D., McClintock, S. M., Oey, N. E., Lubner, B., & Lisanby, S. H. (2015). Neuromodulation for mood and memory: from the engineering bench to the patient bedside. *Current opinion in neurobiology*, *30*, 38–43. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2014.08.015>

Dierckx, B., Tulen, J. H., van den Berg, M. P., Tharner, A., Jaddoe, V. W., Moll, H. A., Hofman, A., Verhulst, F. C., & Tiemeier, H. (2009). Maternal psychopathology influences infant heart rate variability: Generation R Study. *Psychosomatic medicine*, *71*(3), 313–321.

<https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e318198a82c>

DiPietro, J. A., & Porges, S. W. (1991). Vagal responsiveness to gavage feeding as an index of preterm status. *Pediatric research*, *29*(3), 231–236. <https://doi.org/10.1203/00006450-199103000-00003>

Dix, T., & Meunier, L. N. (2009). Depressive symptoms and parenting competence: An analysis of 13 regulatory processes. *Developmental Review*, *29*(1), 45–68. <https://doi.org/10.1016/j.dr.2008.11.002>.

El-Sheikh, M. (2005). Stability of respiratory sinus arrhythmia in children and young adolescents: a longitudinal examination. *Developmental psychobiology*, *46*(1), 66–74.

<https://doi.org/10.1002/dev.20036>

El-Sheikh, M., & Erath, S. A. (2011). Family conflict, autonomic nervous system functioning, and child adaptation: state of the science and future directions. *Development and psychopathology*, *23*(2), 703–721. <https://doi.org/10.1017/S0954579411000034>

Engineer, C. T., Engineer, N. D., Riley, J. R., Seale, J. D., & Kilgard, M. P. (2015). Pairing Speech Sounds With Vagus Nerve Stimulation Drives Stimulus-specific Cortical Plasticity. *Brain stimulation*, *8*(3), 637–644. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2015.01.408>

Fallgatter, A. J., Neuhauser, B., Herrmann, M. J., Ehlis, A. C., Wagener, A., Scheuerpflug, P., Reiners, K., & Riederer, P. (2003). Far field potentials from the brain stem after transcutaneous vagus nerve stimulation. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)*, *110*(12), 1437–1443.

<https://doi.org/10.1007/s00702-003-0087-6>

- Fang, J., Rong, P., Hong, Y., Fan, Y., Liu, J., Wang, H., Zhang, G., Chen, X., Shi, S., Wang, L., Liu, R., Hwang, J., Li, Z., Tao, J., Wang, Y., Zhu, B., & Kong, J. (2016). Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation Modulates Default Mode Network in Major Depressive Disorder. *Biological psychiatry*, 79(4), 266–273. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.03.025>
- Farmer, A. D., Coen, S. J., Kano, M., Naqvi, H., Paine, P. A., Scott, S. M., Furlong, P. L., Lightman, S. L., Knowles, C. H., & Aziz, Q. (2014). Psychophysiological responses to visceral and somatic pain in functional chest pain identify clinically relevant pain clusters. *Neurogastroenterology and motility: the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society*, 26(1), 139–148. <https://doi.org/10.1111/nmo.12245>
- Farmer, A. D., Albu-Soda, A., & Aziz, Q. (2016). Vagus nerve stimulation in clinical practice. *British journal of hospital medicine (London, England : 2005)*, 77(11), 645–651. <https://doi.org/10.12968/hmed.2016.77.11.645>
- Feldman, R. L., Dunner, D. L., Muller, J. S., & Stone, D. A. (2013). Medicare patient experience with vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression. *Journal of medical economics*, 16(1), 62–74. <https://doi.org/10.3111/13696998.2012.724745>
- Flory, J. D., & Yehuda, R. (2015). Comorbidity between post-traumatic stress disorder and major depressive disorder: alternative explanations and treatment considerations. *Dialogues in clinical neuroscience*, 17(2), 141–150. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2015.17.2/jflory>
- Foa, E. B., & Kozak, M. J. (1986). Emotional processing of fear: Exposure to corrective information. *Psychological Bulletin*, 99(1), 20–35. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.99.1.20>
- Foa, E. B., Davidson, J. R. T., Frances, A., Culpepper, L., Ross, R., Ross, D. (Eds.), & Anxiety Disorders Association of America. (1999). The expert consensus guideline series: Treatment of posttraumatic stress disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 60(Suppl 16), 4–76.
- Ford, J. D. (1999). Disorders of extreme stress following war-zone military trauma: associated features of posttraumatic stress disorder or comorbid but distinct syndromes?. *Journal of consulting and clinical psychology*, 67(1), 3–12. <https://doi.org/10.1037//0022-006x.67.1.3>

- Ford, T. W., Bennett, J. A., Kidd, C., & McWilliam, P. N. (1990). Neurones in the dorsal motor vagal nucleus of the cat with non-myelinated axons projecting to the heart and lungs. *Experimental physiology*, 75(4), 459–473. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.1990.sp003423>
- Fouad, F. M., Tarazi, R. C., Ferrario, C. M., Fighaly, S., & Alicandri, C. (1984). Assessment of parasympathetic control of heart rate by a noninvasive method. *The American journal of physiology*, 246(6 Pt 2), H838–H842. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1984.246.6.H838>
- Fox, N. A., & Porges, S. W. (1985). The relation between neonatal heart period patterns and developmental outcome. *Child development*, 56(1), 28–37. PMID: 3987407.
- Frangos, E., Ellrich, J., & Komisaruk, B. R. (2015). Non-invasive Access to the Vagus Nerve Central Projections via Electrical Stimulation of the External Ear: fMRI Evidence in Humans. *Brain stimulation*, 8(3), 624–636. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.11.018>
- Frangos, E., & Komisaruk, B. R. (2017). Access to Vagal Projections via Cutaneous Electrical Stimulation of the Neck: fMRI Evidence in Healthy Humans. *Brain stimulation*, 10(1), 19–27. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.10.008>
- Friedman, B. H., & Thayer, J. F. (1998). Autonomic balance revisited: panic anxiety and heart rate variability. *Journal of psychosomatic research*, 44(1), 133–151. [https://doi.org/10.1016/s0022-3999\(97\)00202-x](https://doi.org/10.1016/s0022-3999(97)00202-x)
- Fyfe, K. L., Yiallourou, S. R., Wong, F. Y., Odoi, A., Walker, A. M., & Horne, R. S. (2015). The Effect of Gestational Age at Birth on Post-Term Maturation of Heart Rate Variability. *Sleep*, 38(10), 1635–1644. <https://doi.org/10.5665/sleep.5064>
- Gaebler, M., Daniels, J. K., Lamke, J. P., Fydrich, T., & Walter, H. (2013). Heart rate variability and its neural correlates during emotional face processing in social anxiety disorder. *Biological psychology*, 94(2), 319–330. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2013.06.009>

Garcia, R. G., Lin, R. L., Lee, J., Kim, J., Barbieri, R., Sclocco, R., Wasan, A. D., Edwards, R. R., Rosen, B. R., Hadjikhani, N., & Napadow, V. (2017). Modulation of brainstem activity and connectivity by respiratory-gated auricular vagal afferent nerve stimulation in migraine patients. *Pain*, *158*(8), 1461–1472. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000930>

Gentzler, A.L., Santucci, A.K., Kovacs, M., & Fox, N.A. (2009). Respiratory sinus arrhythmia reactivity predicts emotion regulation and depressive symptoms in at-risk and control children. *Biological Psychology*, *82*(2), 156–163. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2009.07.002>

Gentzler, A. L., Rottenberg, J., Kovacs, M., George, C. J., & Morey, J. N. (2012). Atypical development of resting respiratory sinus arrhythmia in children at high risk for depression. *Developmental psychobiology*, *54*(5), 556–567. <https://doi.org/10.1002/dev.20614>

George, M. S., Sackeim, H. A., Rush, A. J., Marangell, L. B., Nahas, Z., Husain, M. M., Lisanby, S., Burt, T., Goldman, J., & Ballenger, J. C. (2000). Vagus nerve stimulation: a new tool for brain research and therapy. *Biological psychiatry*, *47*(4), 287–295. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(99\)00308-x](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(99)00308-x)

George, M. S., Rush, A. J., Sackeim, H. A., & Marangell, L. B. (2003). Vagus nerve stimulation (VNS): utility in neuropsychiatric disorders. *The international journal of neuropsychopharmacology*, *6*(1), 73–83. <https://doi.org/10.1017/S1461145703003250>

George, M. S., Rush, A. J., Marangell, L. B., Sackeim, H. A., Brannan, S. K., Davis, S. M., Howland, R., Kling, M. A., Moreno, F., Rittberg, B., Dunner, D., Schwartz, T., Carpenter, L., Burke, M., Ninan, P., & Goodnick, P. (2005). A one-year comparison of vagus nerve stimulation with treatment as usual for treatment-resistant depression. *Biological psychiatry*, *58*(5), 364–373. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2005.07.028>

George, R., Salinsky, M., Kuzniecky, R., Rosenfeld, W., Bergen, D., Tarver, W. B., & Wernicke, J. F. (1994). Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures: 3. Long-term follow-up on first 67 patients exiting a controlled study. First International Vagus Nerve Stimulation Study Group. *Epilepsia*, *35*(3), 637–643. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1994.tb02484.x>

Getz, B., & Sirnes, T. (1949). The localization within the dorsal motor vagal nucleus. An experimental investigation. *Journal of Comparative Neurology*, *90*(1), 95-110.

Ghia, J. E., Blennerhassett, P., Kumar-Ondiveeran, H., Verdu, E. F., & Collins, S. M. (2006). The vagus nerve: a tonic inhibitory influence associated with inflammatory bowel disease in a murine model. *Gastroenterology*, *131*(4), 1122–1130. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.08.016>

Glick, G., & Braunwald, E. (1965). Relative roles of the sympathetic and parasympathetic nervous systems in the reflex control of heart rate. *Circulation research*, *16*, 363–375. <https://doi.org/10.1161/01.res.16.4.363>

Goldstein, D. S., Benthoo, O., Park, M. Y., & Sharabi, Y. (2011). Low-frequency power of heart rate variability is not a measure of cardiac sympathetic tone but may be a measure of modulation of cardiac autonomic outflows by baroreflexes. *Experimental physiology*, *96*(12), 1255–1261. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2010.056259>

Gorman, P. H., & Mortimer, J. T. (1983). The effect of stimulus parameters on the recruitment characteristics of direct nerve stimulation. *IEEE transactions on bio-medical engineering*, *30*(7), 407–414. <https://doi.org/10.1109/tbme.1983.325041>

Graham, R. A., Scott, B. G., & Weems, C. F. (2017). Parenting Behaviors, Parent Heart Rate Variability, and Their Associations with Adolescent Heart Rate Variability. *Journal of youth and adolescence*, *46*(5), 1089–1103. <https://doi.org/10.1007/s10964-016-0616-x>

Grossman, P., & Svebak, S. (1987). Respiratory sinus arrhythmia as an index of parasympathetic cardiac control during active coping. *Psychophysiology*, *24*(2), 228–235. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1987.tb00284.x>

Grossman, P., & Kollai, M. (1993). Respiratory sinus arrhythmia, cardiac vagal tone, and respiration: within- and between-individual relations. *Psychophysiology*, *30*(5), 486–495. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1993.tb02072.x>

- Groves, D. A., & Brown, V. J. (2005). Vagal nerve stimulation: a review of its applications and potential mechanisms that mediate its clinical effects. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 29(3), 493–500. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2005.01.004>
- Halperin, J.M., Wolf, L., Greenblatt, E.R., & Young, G. (1991). Subtype analysis of commission errors on the continuous performance test in children. *Developmental Neuropsychology*, 7(2), 207–217. <https://doi.org/10.1080/87565649109540488>
- Hamer, H. M., & Bauer, S. (2019). Lessons learned from transcutaneous vagus nerve stimulation (tVNS). *Epilepsy research*, 153, 83–84. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2019.02.015>
- Hamilton, J. L., & Alloy, L. B. (2016). Atypical reactivity of heart rate variability to stress and depression across development: Systematic review of the literature and directions for future research. *Clinical psychology review*, 50, 67–79. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2016.09.003>
- Hauptman, P. J., Schwartz, P. J., Gold, M. R., Borggreffe, M., Van Veldhuisen, D. J., Starling, R. C., & Mann, D. L. (2012). Rationale and study design of the increase of vagal tone in heart failure study: INOVATE-HF. *American heart journal*, 163(6), 954–962.e1. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2012.03.021>
- Hays, S. A., Rennaker, R. L., & Kilgard, M. P. (2013). Targeting plasticity with vagus nerve stimulation to treat neurological disease. *Progress in brain research*, 207, 275–299. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63327-9.00010-2>
- Hembree, E. A., Foa, E. B., Dorfan, N. M., Street, G. P., Kowalski, J., & Tu, X. (2003). Do patients drop out prematurely from exposure therapy for PTSD?. *Journal of traumatic stress*, 16(6), 555–562. <https://doi.org/10.1023/B:JOTS.0000004078.93012.7d>
- Henje Blom, E., Olsson, E. M., Serlachius, E., Ericson, M., & Ingvar, M. (2010). Heart rate variability (HRV) in adolescent females with anxiety disorders and major depressive disorder. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*, 99(4), 604–611. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2009.01657.x>

Hering, H. E. (1910). A functional test of heart vagi in man. *Menschen Munchen Medizinische Wochenschrift*, *57*, 1931-1933.

Hillebrand, S., Gast, K. B., de Mutsert, R., Swenne, C. A., Jukema, J. W., Middeldorp, S., Rosendaal, F. R., & Dekkers, O. M. (2013). Heart rate variability and first cardiovascular event in populations without known cardiovascular disease: meta-analysis and dose-response meta-regression. *Europace: European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*, *15*(5), 742–749. <https://doi.org/10.1093/europace/eus341>

Hinnant, J. B., Elmore-Staton, L., & El-Sheikh, M. (2011). Developmental trajectories of respiratory sinus arrhythmia and preejection period in middle childhood. *Developmental psychobiology*, *53*(1), 59–68. <https://doi.org/10.1002/dev.20487>

Hollenstein, T., McNeely, A., Eastabrook, J., Mackey, A., & Flynn, J. (2012). Sympathetic and parasympathetic responses to social stress across adolescence. *Developmental psychobiology*, *54*(2), 207–214. <https://doi.org/10.1002/dev.20582>

Inan, O. T., Migeotte, P. F., Park, K. S., Etemadi, M., Tavakolian, K., Casanella, R., Zanetti, J., Tank, J., Funtova, I., Prisk, G. K., & Di Rienzo, M. (2015). Ballistocardiography and seismocardiography: a review of recent advances. *IEEE journal of biomedical and health informatics*, *19*(4), 1414–1427. <https://doi.org/10.1109/JBHI.2014.2361732>

Institute of Medicine of the National Academies. (2014). Treatment for Posttraumatic Stress Disorder in Military and Veteran Populations: Final Assessment; *National Academies of Science, Engineering and Medicine, Health and Medicine Division: Washington, DC, USA*. Press.<https://doi.org/10.17226/18724>

Jiang, X. L., Zhang, Z. G., Chen, Y., Ye, C. P., Lei, Y., Wu, L., Zhang, Y., & Xiao, Z. J. (2015). A blunted sympathetic and accentuated parasympathetic response to postural change in subjects with depressive disorders. *Journal of affective disorders*, *175*, 269–274. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.01.009>

- Johnson, R. L., & Wilson, C. G. (2018). A review of vagus nerve stimulation as a therapeutic intervention. *Journal of inflammation research, 11*, 203–213. <https://doi.org/10.2147/JIR.S163248>
- Jones, J. F., Wang, Y., & Jordan, D. (1995). Heart rate responses to selective stimulation of cardiac vagal C fibres in anaesthetized cats, rats and rabbits. *The Journal of physiology, 489 (Pt 1)*(Pt 1), 203–214. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1995.sp021042>
- Jordan, D., Khalid, M. E., Schneiderman, N., & Spyer, K. M. (1982). The location and properties of preganglionic vagal cardiomotor neurones in the rabbit. *Pflugers Archiv : European journal of physiology, 395*(3), 244–250. <https://doi.org/10.1007/BF00584817>
- Jovanovic, T., Norrholm, S. D., Sakoman, A. J., Esterajher, S., & Kozarić-Kovacic, D. (2009). Altered resting psychophysiology and startle response in Croatian combat veterans with PTSD. *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology, 71*(3), 264–268. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2008.10.007>
- Kalia, M., & Mesulam, M. M. (1980). Brain stem projections of sensory and motor components of the vagus complex in the cat: II. Laryngeal, tracheobronchial, pulmonary, cardiac, and gastrointestinal branches. *The Journal of comparative neurology, 193*(2), 467–508. <https://doi.org/10.1002/cne.901930211>
- Kaniusas, E., Kampusch, S., Tittgemeyer, M., Panetsos, F., Gines, R. F., Papa, M., Kiss, A., Podesser, B., Cassara, A. M., Tanghe, E., Samoudi, A. M., Tarnaud, T., Joseph, W., Marozas, V., Lukosevicius, A., Ištuk, N., Šarolić, A., Lechner, S., Klonowski, W., Varoneckas, G., ... Széles, J. C. (2019). Current Directions in the Auricular Vagus Nerve Stimulation I - A Physiological Perspective. *Frontiers in neuroscience, 13*, 854. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00854>
- Katona, P. G., & Jih, F. (1975). Respiratory sinus arrhythmia: noninvasive measure of parasympathetic cardiac control. *Journal of applied physiology, 39*(5), 801–805. <https://doi.org/10.1152/jappl.1975.39.5.801>

- Kawachi, I., Sparrow, D., Vokonas, P. S., & Weiss, S. T. (1995). Decreased heart rate variability in men with phobic anxiety (data from the Normative Aging Study). *The American journal of cardiology*, *75*(14), 882–885. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(99\)80680-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(99)80680-8)
- Kendler, K. S., Thornton, L. M., & Gardner, C. O. (2000). Stressful life events and previous episodes in the etiology of major depression in women: an evaluation of the "kindling" hypothesis. *The American journal of psychiatry*, *157*(8), 1243–1251. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.8.1243>
- Kennedy, A. E., Rubin, K. H., Hastings, P. D., & Maisel, B. (2004). Longitudinal relations between child vagal tone and parenting behavior: 2 to 4 years. *Developmental psychobiology*, *45*(1), 10–21. <https://doi.org/10.1002/dev.20013>
- Kessler, R. C., & Magee, W. J. (1993). Childhood adversities and adult depression: basic patterns of association in a US national survey. *Psychological medicine*, *23*(3), 679–690. <https://doi.org/10.1017/s0033291700025460>
- Keute, M., Machetanz, K., Berelidze, L., Guggenberger, R., & Gharabaghi, A. (2021). Neuro-cardiac coupling predicts transcutaneous auricular vagus nerve stimulation effects. *Brain stimulation*, *14*(2), 209–216. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2021.01.001>
- Koenig, J., Kemp, A. H., Beauchaine, T. P., Thayer, J. F., & Kaess, M. (2016). Depression and resting state heart rate variability in children and adolescents - A systematic review and meta-analysis. *Clinical psychology review*, *46*, 136–150. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2016.04.013>
- Kok, B. E., & Fredrickson, B. L. (2010). Upward spirals of the heart: autonomic flexibility, as indexed by vagal tone, reciprocally and prospectively predicts positive emotions and social connectedness. *Biological psychology*, *85*(3), 432–436. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2010.09.005>
- Kollai, M., & Mizsei, G. (1990). Respiratory sinus arrhythmia is a limited measure of cardiac parasympathetic control in man. *The Journal of physiology*, *424*, 329–342. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1990.sp018070>

Kollai, M., & Kollai, B. (1992). Cardiac vagal tone in generalised anxiety disorder. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, *161*, 831–835.

<https://doi.org/10.1192/bjp.161.6.831>

Krames, E., Peckham, P. H., & Rezai, A. R. (2018). *Neuromodulation comprehensive textbook of principles, technologies, and therapies* (Second edition.). Academic Press is an imprint of Elsevier.

Kraus, T., Kiess, O., Hösl, K., Terekhin, P., Kornhuber, J., & Forster, C. (2013). CNS BOLD fMRI effects of sham-controlled transcutaneous electrical nerve stimulation in the left outer auditory canal - a pilot study. *Brain stimulation*, *6*(5), 798–804. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2013.01.011>

Kryski, K. R., Smith, H. J., Sheikh, H. I., Singh, S. M., & Hayden, E. P. (2011). Assessing stress reactivity indexed via salivary cortisol in preschool-aged children. *Psychoneuroendocrinology*, *36*(8), 1127–1136.

<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2011.02.003>

Kunze, D. L. (1972). Reflex discharge patterns of cardiac vagal efferent fibres. *The Journal of physiology*, *222*(1), 1–15. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1972.sp009784>

Kurse, J. (1982). Electronic fetal monitoring during labor. *The Journal of family practice*, *15*(1), 35–42.

Laborde, S., Mosley, E., & Thayer, J. F. (2017). Heart Rate Variability and Cardiac Vagal Tone in Psychophysiological Research - Recommendations for Experiment Planning, Data Analysis, and Data Reporting. *Frontiers in psychology*, *8*, 213. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.00213>

Laborde, S., Mosley, E., & Mertgen, A. (2018). Vagal Tank Theory: The Three Rs of Cardiac Vagal Control Functioning - Resting, Reactivity, and Recovery. *Frontiers in neuroscience*, *12*, 458. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00458>

Lamb, D. G., Porges, E. C., Lewis, G. F., & Williamson, J. B. (2017). Non-invasive Vagal Nerve Stimulation Effects on Hyperarousal and Autonomic State in Patients with Posttraumatic Stress Disorder and History of Mild Traumatic Brain Injury: Preliminary Evidence. *Frontiers in medicine*, 4, 124. <https://doi.org/10.3389/fmed.2017.00124>

Lane, R. D., Weidenbacher, H., Smith, R., Fort, C., Thayer, J. F., & Allen, J. J. (2013). Subgenual anterior cingulate cortex activity covariation with cardiac vagal control is altered in depression. *Journal of affective disorders*, 150(2), 565–570. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.02.005>

Lehofer, M., Moser, M., Hoehn-Saric, R., McLeod, D., Liebmann, P., Drnovsek, B., Egner, S., Hildebrandt, G., & Zapotoczky, H. G. (1997). Major depression and cardiac autonomic control. *Biological psychiatry*, 42(10), 914–919. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(96\)00494-5](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(96)00494-5)

Leutzow, B., Lange, J., Gibb, A., Schroeder, H., Nowak, A., Wendt, M., & Usichenko, T. I. (2013). Vagal sensory evoked potentials disappear under the neuromuscular block - an experimental study. *Brain stimulation*, 6(5), 812–816. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2013.03.005>

Leutzow, B., Nowak, A., & Usichenko, T. I. (2014). On the origin of scalp responses - a comment on the letter of Polak et al. *Brain stimulation*, 7(4), 625–626. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.05.006>

Levy, M. N. (1971). Sympathetic-parasympathetic interactions in the heart. *Circulation research*, 29(5), 437–445. <https://doi.org/10.1161/01.res.29.5.437>

Li, W., & Olshansky, B. (2011). Inflammatory cytokines and nitric oxide in heart failure and potential modulation by vagus nerve stimulation. *Heart failure reviews*, 16(2), 137–145. <https://doi.org/10.1007/s10741-010-9184-4>

Lisanby S. H. (2007). Electroconvulsive therapy for depression. *The New England journal of medicine*, 357(19), 1939–1945. <https://doi.org/10.1056/NEJMct075234>

Machetanz, K., Berelidze, L., Guggenberger, R., & Gharabaghi, A. (2021a). Brain-Heart Interaction During Transcutaneous Auricular Vagus Nerve Stimulation. *Frontiers in neuroscience*, *15*, 632697. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.632697>

Machetanz, K., Berelidze, L., Guggenberger, R., & Gharabaghi, A. (2021b). Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation and heart rate variability: Analysis of parameters and targets. *Autonomic neuroscience: basic & clinical*, *236*, 102894. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2021.102894>

Maciel, B. C., Gallo Júnior, L., Marin Neto, J. A., Lima Filho, E. C., Terra Filho, J., & Manço, J. C. (1985). Parasympathetic contribution to bradycardia induced by endurance training in man. *Cardiovascular research*, *19*(10), 642–648. <https://doi.org/10.1093/cvr/19.10.642>

Majoie, H. J., Rijkers, K., Berfelo, M. W., Hulsman, J. A., Myint, A., Schwarz, M., & Vles, J. S. (2011). Vagus nerve stimulation in refractory epilepsy: effects on pro- and anti-inflammatory cytokines in peripheral blood. *Neuroimmunomodulation*, *18*(1), 52–56. <https://doi.org/10.1159/000315530>

Malliani, A., Pagani, M., Lombardi, F., & Cerutti, S. (1991). Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation*, *84*(2), 482–492. <https://doi.org/10.1161/01.cir.84.2.482>

Marangell, L. B., Rush, A. J., George, M. S., Sackeim, H. A., Johnson, C. R., Husain, M. M., Nahas, Z., & Lisanby, S. H. (2002). Vagus nerve stimulation (VNS) for major depressive episodes: one year outcomes. *Biological psychiatry*, *51*(4), 280–287. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(01\)01343-9](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(01)01343-9)

McAllen, R. M., & Spyer, K. M. (1976). The location of cardiac vagal preganglionic motoneurons in the medulla of the cat. *The Journal of physiology*, *258*(1), 187–204. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1976.sp011414>

McAllen, R. M., & Spyer, K. M. (1978). Two types of vagal preganglionic motoneurons projecting to the heart and lungs. *The Journal of physiology*, *282*, 353–364. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1978.sp012468>

McCraty, R., & Shaffer, F. (2015). Heart Rate Variability: New Perspectives on Physiological Mechanisms, Assessment of Self-regulatory Capacity, and Health risk. *Global advances in health and medicine*, 4(1), 46–61. <https://doi.org/10.7453/gahmj.2014.073>

McLaughlin, K. A., Alves, S., & Sheridan, M. A. (2014). Vagal regulation and internalizing psychopathology among adolescents exposed to childhood adversity. *Developmental psychobiology*, 56(5), 1036–1051. <https://doi.org/10.1002/dev.21187>

Messerli-Bürgy, N., Kakebeeke, T. H., Arhab, A., Stülb, K., Zysset, A. E., Leeger-Aschmann, C. S., Schmutz, E. A., Fares, F., Meyer, A. H., Munsch, S., Kriemler, S., Jenni, O. G., & Puder, J. J. (2016). The Swiss Preschoolers' health study (SPLASHY): objectives and design of a prospective multi-site cohort study assessing psychological and physiological health in young children. *BMC pediatrics*, 16, 85. <https://doi.org/10.1186/s12887-016-0617-7>

Messerli-Bürgy, N., Meyer, A. H., Kakebeeke, T. H., Stülb, K., Arhab, A., Zysset, A. E., Leeger-Aschmann, C. S., Schmutz, E. A., Thayer, J. F., Groene, M., Kriemler, S., Jenni, O. G., Puder, J. J., & Munsch, S. (2020). Cardiac vagal tone in preschool children: Interrelations and the role of stress exposure. *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology*, 152, 102–109. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2020.04.006>

Mestanikova, A., Mestanik, M., Ondrejka, I., Hrtanek, I., Cesnekova, D., Jurko, A., Jr, Visnovcova, Z., Sekaninova, N., & Tonhajzerova, I. (2019). Complex cardiac vagal regulation to mental and physiological stress in adolescent major depression. *Journal of affective disorders*, 249, 234–241. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.01.043>

Michels, N., Sioen, I., Clays, E., De Buyzere, M., Ahrens, W., Huybrechts, I., Vanaelst, B., & De Henauw, S. (2013). Children's heart rate variability as stress indicator: association with reported stress and cortisol. *Biological psychology*, 94(2), 433–440. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2013.08.005>

Middleton, S., Middleton, H. H., & Grundfest, H. (1950). Spike potentials and cardiac effects of mammalian vagus nerve. *The American journal of physiology*, 162(3), 545–552. <https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1950.162.3.545>

Miller, A. H., & Raison, C. L. (2016). The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nature reviews. Immunology*, *16*(1), 22–34. <https://doi.org/10.1038/nri.2015.5>

Minassian, A., Maihofer, A. X., Baker, D. G., Nievergelt, C. M., Geyer, M. A., Risbrough, V. B., & Marine Resiliency Study Team (2015). Association of Predeployment Heart Rate Variability With Risk of Postdeployment Posttraumatic Stress Disorder in Active-Duty Marines. *JAMA psychiatry*, *72*(10), 979–986. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.0922>

Morris, A.S., Silk, J.S., Steinberg, L., Myers, S.S., & Robinson, L.R. (2007). The role of the family context in the development of emotion regulation. *Social Development*, *16*(2), 361–388. <https://doi.org/10.1111/j.1467-9507.2007.00389.x>

Moser, M., Lehofer, M., Hoehn-Saric, R., McLeod, D. R., Hildebrandt, G., Steinbrenner, B., Voica, M., Liebmann, P., & Zapotoczky, H. G. (1998). Increased heart rate in depressed subjects in spite of unchanged autonomic balance?. *Journal of affective disorders*, *48*(2-3), 115–124. [https://doi.org/10.1016/s0165-0327\(97\)00164-x](https://doi.org/10.1016/s0165-0327(97)00164-x)

Mourdoukoutas, A. P., Truong, D. Q., Adair, D. K., Simon, B. J., & Bikson, M. (2018). High-Resolution Multi-Scale Computational Model for Non-Invasive Cervical Vagus Nerve Stimulation. *Neuromodulation : journal of the International Neuromodulation Society*, *21*(3), 261–268. <https://doi.org/10.1111/ner.12706>

Mueck-Weymann, M., Rechlin, T., Ehrengut, F., Rauh, R., Acker, J., Dittmann, R. W., Czekalla, J., Joraschky, P., & Musselman, D. (2002). Effects of olanzapine and clozapine upon pulse rate variability. *Depression and anxiety*, *16*(3), 93–99. <https://doi.org/10.1002/da.10037>

Mukkamala, R., Hahn, J. O., Inan, O. T., Mestha, L. K., Kim, C. S., Töreyn, H., & Kyal, S. (2015). Toward Ubiquitous Blood Pressure Monitoring via Pulse Transit Time: Theory and Practice. *IEEE transactions on bio-medical engineering*, *62*(8), 1879–1901. <https://doi.org/10.1109/TBME.2015.2441951>

Napadow, V., Edwards, R. R., Cahalan, C. M., Mensing, G., Greenbaum, S., Valovska, A., Li, A., Kim, J., Maeda, Y., Park, K., & Wasan, A. D. (2012). Evoked pain analgesia in chronic pelvic pain patients using respiratory-gated auricular vagal afferent nerve stimulation. *Pain medicine (Malden, Mass.)*, *13*(6), 777–789. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2012.01385.x>

Nemeroff, C. B., Bremner, J. D., Foa, E. B., Mayberg, H. S., North, C. S., & Stein, M. B. (2006). Posttraumatic stress disorder: a state-of-the-science review. *Journal of psychiatric research*, *40*(1), 1–21. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2005.07.005>

Nibuya, M., Morinobu, S., & Duman, R. S. (1995). Regulation of BDNF and trkB mRNA in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatments. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, *15*(11), 7539–7547. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.15-11-07539.1995>

Noble, L. J., Gonzalez, I. J., Meruva, V. B., Callahan, K. A., Belfort, B. D., Ramanathan, K. R., Meyers, E., Kilgard, M. P., Rennaker, R. L., & McIntyre, C. K. (2017). Effects of vagus nerve stimulation on extinction of conditioned fear and post-traumatic stress disorder symptoms in rats. *Translational psychiatry*, *7*(8), e1217. <https://doi.org/10.1038/tp.2017.191>

Nonis, R., D'Ostilio, K., Schoenen, J., & Magis, D. (2017). Evidence of activation of vagal afferents by non-invasive vagus nerve stimulation: An electrophysiological study in healthy volunteers. *Cephalalgia: an international journal of headache*, *37*(13), 1285–1293. <https://doi.org/10.1177/0333102417717470>

Orr, S. P., & Kaloupek, D. G. (1997). Psychophysiological assessment of posttraumatic stress disorder. In J. P. Wilson & T. M. Keane (Eds.), *Assessing psychological trauma and PTSD* (pp. 69–97). The Guilford Press.

Orr, S. P., & Roth, W. T. (2000). Psychophysiological assessment: clinical applications for PTSD. *Journal of affective disorders*, *61*(3), 225–240. [https://doi.org/10.1016/s0165-0327\(00\)00340-2](https://doi.org/10.1016/s0165-0327(00)00340-2)

Pace, T. W., Mletzko, T. C., Alagbe, O., Musselman, D. L., Nemeroff, C. B., Miller, A. H., & Heim, C. M. (2006). Increased stress-induced inflammatory responses in male patients with major depression and increased early life stress. *The American journal of psychiatry*, *163*(9), 1630–1633. <https://doi.org/10.1176/ajp.2006.163.9.1630>

Pace, T. W., & Heim, C. M. (2011). A short review on the psychoneuroimmunology of posttraumatic stress disorder: from risk factors to medical comorbidities. *Brain, behavior, and immunity*, *25*(1), 6–13. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2010.10.003>

Pagani, M., Lombardi, F., Guzzetti, S., Rimoldi, O., Furlan, R., Pizzinelli, P., Sandrone, G., Malfatto, G., Dell'Orto, S., & Piccaluga, E. (1986). Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circulation research*, *59*(2), 178–193. <https://doi.org/10.1161/01.res.59.2.178>

Pagani, M., Mazzuero, G., Ferrari, A., Liberati, D., Cerutti, S., Vaitl, D., Tavazzi, L., & Malliani, A. (1991). Sympathovagal interaction during mental stress. A study using spectral analysis of heart rate variability in healthy control subjects and patients with a prior myocardial infarction. *Circulation*, *83*(4 Suppl), II43–II51.

Pang, K. C., & Beauchaine, T. P. (2013). Longitudinal patterns of autonomic nervous system responding to emotion evocation among children with conduct problems and/or depression. *Developmental psychobiology*, *55*(7), 698–706. <https://doi.org/10.1002/dev.21065>

Park, G., Vasey, M. W., Van Bavel, J. J., & Thayer, J. F. (2014). When tonic cardiac vagal tone predicts changes in phasic vagal tone: The role of fear and perceptual load. *Psychophysiology*, *51*(5), 419–426. <https://doi.org/10.1111/psyp.12186>

Patron, E., Mennella, R., Messerotti Benvenuti, S., & Thayer, J. F. (2019). The frontal cortex is a heart-brake: Reduction in delta oscillations is associated with heart rate deceleration. *NeuroImage*, *188*, 403–410. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.12.035>

Patural, H., Pichot, V., Jaziri, F., Teyssier, G., Gaspoz, J. M., Roche, F., & Barthelemy, J. C. (2008). Autonomic cardiac control of very preterm newborns: a prolonged dysfunction. *Early human development*, *84*(10), 681–687. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2008.04.010>

Peña, D. F., Engineer, N. D., & McIntyre, C. K. (2013). Rapid remission of conditioned fear expression with extinction training paired with vagus nerve stimulation. *Biological psychiatry*, 73(11), 1071–1077. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.10.021>

Peña, D. F., Childs, J. E., Willett, S., Vital, A., McIntyre, C. K., & Kroener, S. (2014). Vagus nerve stimulation enhances extinction of conditioned fear and modulates plasticity in the pathway from the ventromedial prefrontal cortex to the amygdala. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 8, 327. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00327>

Penttilä, J., Helminen, A., Jartti, T., Kuusela, T., Huikuri, H. V., Tulppo, M. P., Coffeng, R., & Scheinin, H. (2001). Time domain, geometrical and frequency domain analysis of cardiac vagal outflow: effects of various respiratory patterns. *Clinical physiology (Oxford, England)*, 21(3), 365–376. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2281.2001.00337.x>

Pitman, R. K., Orr, S. P., Foa, D. F., de Jong, J. B., & Claiborn, J. M. (1987). Psychophysiological assessment of posttraumatic stress disorder imagery in Vietnam combat veterans. *Archives of general psychiatry*, 44(11), 970–975. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1987.01800230050009>

Pitman, R.K., Shalev, A.Y., Orr, S.P. (2000). Posttraumatic stress disorder: Emotion, conditioning and memory. In: Gazzaniga MS, editor. *The New Cognitive Neurosciences*. Cambridge, MA: MIT Press, 1133–1147.

Polak, T., Markulin, F., Ehlis, A. C., Langer, J. B., Ringel, T. M., & Fallgatter, A. J. (2009). Far field potentials from brain stem after transcutaneous vagus nerve stimulation: optimization of stimulation and recording parameters. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)*, 116(10), 1237–1242. <https://doi.org/10.1007/s00702-009-0282-1>

Polak, T., Metzger, F. G., Deckert, J., & Fallgatter, A. J. (2014). Central neural versus peripheral muscular origin of vagus somatosensory - evoked potentials. *Brain stimulation*, 7(4), 624–625. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.04.003>

Porges, S. W., McCabe, P. M., & Yongue, B. G. (1982). Respiratory-heart rate interactions: Psychophysiological implications for pathophysiology and behavior. In J. Cacioppo & R. Petty (Eds.), *Perspectives in cardiovascular psychophysiology* (pp. 223-264). New York: Guilford Press.

Porges, S.W. (1988). Neonatal vagal tone: Diagnostic and prognostic implications. In P. N. Vietze & H. G. Vaughn, (Eds.), *Early Identification of Infants With Developmental Disabilities* (pp. 147-159). Philadelphia: Grune & Stratton.

Porges, S. W. (1991). Vagal tone: An autonomic mediator of affect. In J. Garber & K. A. Dodge (Eds.), *The development of emotion regulation and dysregulation* (pp. 111–128). Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511663963.007>

Porges, S. W. (1992). Vagal tone: a physiologic marker of stress vulnerability. *Pediatrics*, 90(3 Pt 2), 498–504. PMID: 1513615.

Porges, S. W., Doussard-Roosevelt, J. A., & Maiti, A. K. (1994). Vagal tone and the physiological regulation of emotion. *Monographs of the Society for Research in Child Development*, 59(2-3), 167–186. <https://doi.org/10.1111/j.1540-5834.1994.tb01283.x>

Porges, S. W. (1995a). Orienting in a defensive world: mammalian modifications of our evolutionary heritage. A Polyvagal Theory. *Psychophysiology*, 32(4), 301–318. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1995.tb01213.x>

Porges S. W. (1995b). Cardiac vagal tone: a physiological index of stress. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 19(2), 225–233. [https://doi.org/10.1016/0149-7634\(94\)00066-a](https://doi.org/10.1016/0149-7634(94)00066-a)

Porges, S. W. (1996). Physiological regulation in high-risk infants: A model for assessment and potential intervention. *Development and Psychopathology*, 8(1), 29–42. <https://doi.org/10.1017/S0954579400006969>

Porges, S. W., Doussard-Roosevelt, J. A., Portales, A. L., & Greenspan, S. I. (1996). Infant regulation of the vagal "brake" predicts child behavior problems: a psychobiological model of social behavior. *Developmental psychobiology*, 29(8), 697–712. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-2302\(199612\)29:8<697::AID-DEV5>3.0.CO;2-O](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-2302(199612)29:8<697::AID-DEV5>3.0.CO;2-O)

Porges, S. W. (1997). Emotion: an evolutionary by-product of the neural regulation of the autonomic nervous system. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 807, 62–77.

<https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1997.tb51913.x>

Porges, S.W., & Doussard-Roosevelt, J.A. (1997). The psychophysiology of temperament. In JD. Noshpitz (Ed.), *Handbook of Child and Adolescent Psychiatry* (pp. 250-268). John Wiley and Sons.

Porges, S. W. (2001). The polyvagal theory: phylogenetic substrates of a social nervous system. *International journal of psychophysiology: official journal of the International Organization of Psychophysiology*, 42(2), 123–146.[https://doi.org/10.1016/s0167-8760\(01\)00162-3](https://doi.org/10.1016/s0167-8760(01)00162-3)

Porges, S. W. (2007). The polyvagal perspective. *Biological psychology*, 74(2), 116–143. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2006.06.009>

Porges, S. W. (2009). The polyvagal theory: new insights into adaptive reactions of the autonomic nervous system. *Cleveland Clinic journal of medicine*, 76 Suppl 2(Suppl 2), S86–S90. <https://doi.org/10.3949/ccjm.76.s2.17>

Porges, S. W. (2011). *The polyvagal theory: Neurophysiological foundations of emotions, attachment, communication, and self-regulation (Norton series on interpersonal neurobiology)*. WW Norton & Company.

Porter, C. L., Wouden-Miller, M., Silva, S. S., & Porter, A. E. (2003). Marital harmony and conflict: Linked to infants' emotional regulation and cardiac vagal tone. *Infancy*, 4(2), 297–307. https://doi.org/10.1207/S15327078IN0402_09

Posner, M. I., & Rothbart, M. K. (1998). Attention, self-regulation and consciousness. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 353(1377), 1915–1927. <https://doi.org/10.1098/rstb.1998.0344>

Ramsawh, H. J., Fullerton, C. S., Mash, H. B., Ng, T. H., Kessler, R. C., Stein, M. B., & Ursano, R. J. (2014). Risk for suicidal behaviors associated with PTSD, depression, and their comorbidity in the U.S. Army. *Journal of affective disorders*, 161, 116–122. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.03.016>

Rash, J. A., & Aguirre-Camacho, A. (2012). Attention-deficit hyperactivity disorder and cardiac vagal control: a systematic review. *Attention deficit and hyperactivity disorders*, 4(4), 167–177. <https://doi.org/10.1007/s12402-012-0087-1>

Rash, J.A., Thomas, J.C., Campbell, T.S., Letourneau, N., Granger, D.A., & Giesbrecht, G.F. (2016). Developmental origins of infant stress reactivity profiles: a multi-system approach. *Developmental Psychobiology*, 58(5), 578–599. <https://doi.org/10.1002/dev.21403>

Rechlin T. (1994). The effect of amitriptyline, doxepin, fluvoxamine, and paroxetine treatment on heart rate variability. *Journal of clinical psychopharmacology*, 14(6), 392–395.

Redgrave, J., Day, D., Leung, H., Laud, P. J., Ali, A., Lindert, R., & Majid, A. (2018). Safety and tolerability of Transcutaneous Vagus Nerve stimulation in humans; a systematic review. *Brain stimulation*, 11(6), 1225–1238. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2018.08.010>

Reed, S. F., Ohel, G., David, R., & Porges, S. W. (1999). A neural explanation of fetal heart rate patterns: A test of the polyvagal theory. *Developmental psychobiology*, 35(2), 108–118.

Richter, D.W., Spyer, K.M., 1990. Cardiorespiratory control. In: Loewy, A.D., Syper, K.M. (Eds.), *Central Regulation of Autonomic Function*. Oxford University Press, New York, pp. 189–207.

Romeo, R. D. (2013). The Teenage Brain: The Stress Response and the Adolescent Brain. *Current directions in psychological science*, 22(2), 140–145. <https://doi.org/10.1177/0963721413475445>

Rottenberg, J., Wilhelm, F. H., Gross, J. J., & Gotlib, I. H. (2003). Vagal rebound during resolution of tearful crying among depressed and nondepressed individuals. *Psychophysiology*, 40(1), 1–6. <https://doi.org/10.1111/1469-8986.00001>

Rottenberg, J., Salomon, K., Gross, J. J., & Gotlib, I. H. (2005). Vagal withdrawal to a sad film predicts subsequent recovery from depression. *Psychophysiology*, 42(3), 277–281. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2005.00289.x>

Rush, A. J., George, M. S., Sackeim, H. A., Marangell, L. B., Husain, M. M., Giller, C., Nahas, Z., Haines, S., Simpson, R. K., Jr, & Goodman, R. (2000). Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depressions: a multicenter study. *Biological psychiatry*, *47*(4), 276–286. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(99\)00304-2](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(99)00304-2)

Rush, A. J., Marangell, L. B., Sackeim, H. A., George, M. S., Brannan, S. K., Davis, S. M., Howland, R., Kling, M. A., Rittberg, B. R., Burke, W. J., Rapaport, M. H., Zajecka, J., Nierenberg, A. A., Husain, M. M., Ginsberg, D., & Cooke, R. G. (2005). Vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression: a randomized, controlled acute phase trial. *Biological psychiatry*, *58*(5), 347–354. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.05.025>

Rush, A. J., Trivedi, M. H., Wisniewski, S. R., Nierenberg, A. A., Stewart, J. W., Warden, D., Niederehe, G., Thase, M. E., Lavori, P. W., Lebowitz, B. D., McGrath, P. J., Rosenbaum, J. F., Sackeim, H. A., Kupfer, D. J., Luther, J., & Fava, M. (2006). Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *The American journal of psychiatry*, *163*(11), 1905–1917. <https://doi.org/10.1176/ajp.2006.163.11.1905>

Rytwinski, N. K., Scur, M. D., Feeny, N. C., & Youngstrom, E. A. (2013). The co-occurrence of major depressive disorder among individuals with posttraumatic stress disorder: a meta-analysis. *Journal of traumatic stress*, *26*(3), 299–309. <https://doi.org/10.1002/jts.21814>

Sack, M., Hopper, J. W., & Lamprecht, F. (2004). Low respiratory sinus arrhythmia and prolonged psychophysiological arousal in posttraumatic stress disorder: heart rate dynamics and individual differences in arousal regulation. *Biological psychiatry*, *55*(3), 284–290. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(03\)00677-2](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(03)00677-2)

Sackeim, H. A., Keilp, J. G., Rush, A. J., George, M. S., Marangell, L. B., Dormer, J. S., Burt, T., Lisanby, S. H., Husain, M., Cullum, C. M., Oliver, N., & Zboyan, H. (2001). The effects of vagus nerve stimulation on cognitive performance in patients with treatment-resistant depression. *Neuropsychiatry, neuropsychology, and behavioral neurology*, *14*(1), 53–62.

Sackeim, H. A., Brannan, S. K., Rush, A. J., George, M. S., Marangell, L. B., & Allen, J. (2007). Durability of antidepressant response to vagus nerve stimulation (VNS). *The international journal of neuropsychopharmacology*, *10*(6), 817–826. <https://doi.org/10.1017/S1461145706007425>

Sahar, T., Shalev, A. Y., & Porges, S. W. (2001). Vagal modulation of responses to mental challenge in posttraumatic stress disorder. *Biological psychiatry*, *49*(7), 637–643. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(00\)01045-3](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(00)01045-3)

Salomon, K. (2005). Respiratory sinus arrhythmia during stress predicts resting respiratory sinus arrhythmia 3 years later in a pediatric sample. *Health psychology : official journal of the Division of Health Psychology, American Psychological Association*, *24*(1), 68–76. <https://doi.org/10.1037/0278-6133.24.1.68>

Santucci, A.K., Silk, J.S., Shaw, D.S., Gentzler, A., Fox, N.A., & Kovacs, M. (2008). Vagal tone and temperament as predictors of emotion regulation strategies in young children. *Developmental Psychobiology*, *50*(3), 205–216. <https://doi.org/10.1002/dev.20283>

Schneider, M., & Schwerdtfeger, A. (2020). Autonomic dysfunction in posttraumatic stress disorder indexed by heart rate variability: a meta-analysis. *Psychological medicine*, *50*(12), 1937–1948. <https://doi.org/10.1017/S003329172000207X>

Schottenbauer, M. A., Glass, C. R., Arnkoff, D. B., Tendick, V., & Gray, S. H. (2008). Nonresponse and dropout rates in outcome studies on PTSD: review and methodological considerations. *Psychiatry*, *71*(2), 134–168. <https://doi.org/10.1521/psyc.2008.71.2.134>

Schwerdtfeger, A. R., Schwarz, G., Pfurtscheller, K., Thayer, J. F., Jarczok, M. N., & Pfurtscheller, G. (2020). Heart rate variability (HRV): From brain death to resonance breathing at 6 breaths per minute. *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, *131*(3), 676–693. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.11.013>

Sclocco, R., Garcia, R. G., Kettner, N. W., Isenburg, K., Fisher, H. P., Hubbard, C. S., Ay, I., Polimeni, J. R., Goldstein, J., Makris, N., Toschi, N., Barbieri, R., & Napadow, V. (2019). The influence of respiration on brainstem and cardiovagal response to auricular vagus nerve stimulation: A multimodal ultrahigh-field (7T) fMRI study. *Brain stimulation, 12*(4), 911–921.

<https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.02.003>

Scott, A. I., Dougall, N., Ross, M., O'Carroll, R. E., Riddle, W., Ebmeier, K. P., & Goodwin, G. M. (1994). Short-term effects of electroconvulsive treatment on the uptake of ^{99m}Tc-exametazime into brain in major depression shown with single photon emission tomography. *Journal of affective disorders, 30*(1), 27–34. [https://doi.org/10.1016/0165-0327\(94\)90148-1](https://doi.org/10.1016/0165-0327(94)90148-1)

Shaffer, F., & Ginsberg, J. P. (2017). An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Frontiers in public health, 5*, 258. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2017.00258>

Siepmann, M., Handel, J., Mueck-Weymann, M., & Kirch, W. (2004). The effects of moclobemide on autonomic and cognitive functions in healthy volunteers. *Pharmacopsychiatry, 37*(2), 81–87. <https://doi.org/10.1055/s-2004-815530>

Siepmann, M., Werner, K., Schindler, C., Mück-Weymann, M., & Kirch, W. (2005). The effects of bupropion on heart rate variability in healthy volunteers. *Journal of clinical psychopharmacology, 25*(3), 283–285. <https://doi.org/10.1097/01.jcp.0000162816.45560.b5>

Singer, J. D., & Willett, J. B. (2003). *Applied longitudinal data analysis: Modeling change and event occurrence*. Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780195152968.001.0001>

Sloan, R. P., Shapiro, P. A., Bagiella, E., Myers, M. M., & Gorman, J. M. (1999). Cardiac autonomic control buffers blood pressure variability responses to challenge: a psychophysiology model of coronary artery disease. *Psychosomatic medicine, 61*(1), 58–68. <https://doi.org/10.1097/00006842-199901000-00010>

Souza, L. V., Oliveira, V., De Meneck, F., Grotti Clemente, A. P., Strufaldi, M. W., & Franco, M. D. (2017). Birth Weight and Its Relationship with the Cardiac Autonomic Balance in Healthy Children. *PloS one, 12*(1), e0167328. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0167328>

Souza, R. R., Robertson, N. M., Pruitt, D. T., Gonzales, P. A., Hays, S. A., Rennaker, R. L., Kilgard, M. P., & McIntyre, C. K. (2019). Vagus nerve stimulation reverses the extinction impairments in a model of PTSD with prolonged and repeated trauma. *Stress (Amsterdam, Netherlands)*, 22(4), 509–520. <https://doi.org/10.1080/10253890.2019.1602604>

Spear, L. P. (2000). The adolescent brain and age-related behavioral manifestations. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 24(4), 417–463. [https://doi.org/10.1016/s0149-7634\(00\)00014-2](https://doi.org/10.1016/s0149-7634(00)00014-2)

Spear, L. P. (2009). Heightened stress responsivity and emotional reactivity during pubertal maturation: Implications for psychopathology. *Development and psychopathology*, 21(1), 87–97. <https://doi.org/10.1017/S0954579409000066>

Sperling, W., Reulbach, U., Bleich, S., Padberg, F., Kornhuber, J., & Mueck-Weymann, M. (2010). Cardiac effects of vagus nerve stimulation in patients with major depression. *Pharmacopsychiatry*, 43(1), 7–11. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1237374>

Stefan, H., Kreiselmeyer, G., Kerling, F., Kurzbuch, K., Rauch, C., Heers, M., Kasper, B. S., Hammen, T., Rzosna, M., Pauli, E., Ellrich, J., Graf, W., & Hopfengärtner, R. (2012). Transcutaneous vagus nerve stimulation (t-VNS) in pharmacoresistant epilepsies: a proof of concept trial. *Epilepsia*, 53(7), e115–e118. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03492.x>

Stemper, B., Devinsky, O., Haendl, T., Welsch, G., & Hilz, M. J. (2008). Effects of vagus nerve stimulation on cardiovascular regulation in patients with epilepsy. *Acta neurologica Scandinavica*, 117(4), 231–236. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2007.00944.x>

Stifter, C. A., & Fox, N. A. (1990). Infant reactivity: Physiological correlates of newborn and 5-month temperament. *Developmental Psychology*, 26(4), 582–588. <https://doi.org/10.1037/0012-1649.26.4.582>

Stülb, K., Messerli-Bürgy, N., Arhab, A., Kakebeke, T.H., Zysset, A.E., Leeger-Aschmann, C.S., Schmutz, E.A., Ehlert, U., Kriemler, S., Jenni, O.G., Munsch, S., & Puder, J.J. (2018). Age-adapted stress task in preschoolers does not lead to uniform stress responses. *Journal of abnormal child psychology*, 47 (4), 571–587. <https://doi.org/10.1007/s10802-018-0475-x>

Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology (1996). Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation*, *93*(5), 1043-1065. <https://doi.org/10.1161/01.cir.93.5.1043>

Tess, A. V., & Smetana, G. W. (2009). Medical evaluation of patients undergoing electroconvulsive therapy. *The New England journal of medicine*, *360*(14), 1437–1444. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0707755>

Thayer, J. F., & Lane, R. D. (2000). A model of neurovisceral integration in emotion regulation and dysregulation. *Journal of affective disorders*, *61*(3), 201–216. [https://doi.org/10.1016/s0165-0327\(00\)00338-4](https://doi.org/10.1016/s0165-0327(00)00338-4)

Thayer, J. F., & Lane, R. D. (2007). The role of vagal function in the risk for cardiovascular disease and mortality. *Biological psychology*, *74*(2), 224–242. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2005.11.013>

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. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2008.08.004>

Thayer, J. F., Ahs, F., Fredrikson, M., Sollers, J. J., 3rd, & 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*(2), 747–756. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.11.009>

Thiriez, G., Bouhaddi, M., Mourot, L., Nobili, F., Fortrat, J. O., Menget, A., Franco, P., & Regnard, J. (2009). Heart rate variability in preterm infants and maternal smoking during pregnancy. *Clinical autonomic research : official journal of the Clinical Autonomic Research Society*, *19*(3), 149–156. <https://doi.org/10.1007/s10286-009-0003-8>

Tonhajzerova, I., Ondrejka, I., Javorka, M., Adamik, P., Turianikova, Z., Kerna, V., Javorka, K., & Calkovska, A. (2009). Respiratory sinus arrhythmia is reduced in adolescent major depressive disorder. *European journal of medical research*, *14 Suppl 4*(Suppl 4), 280–283. <https://doi.org/10.1186/2047-783x-14-s4-280>

Tonhajzerova, I., Ondrejka, I., Javorka, K., Turianikova, Z., Farsky, I., & Javorka, M. (2010). Cardiac autonomic regulation is impaired in girls with major depression. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, *34*(4), 613–618. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.02.023>

Tonhajzerova, I., Mestanik, M., Mestanikova, A., & Jurko, A. (2016). Respiratory sinus arrhythmia as a non-invasive index of 'brain-heart' interaction in stress. *The Indian journal of medical research*, *144*(6), 815–822. https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_1447_14

Uvnäs-Moberg K. (1987). Gastrointestinal hormones and pathophysiology of functional gastrointestinal disorders. *Scandinavian journal of gastroenterology. Supplement*, *128*, 138–146. <https://doi.org/10.3109/00365528709090982>

Uvnäs-Moberg K. (1989). Gastrointestinal hormones in mother and infant. *Acta paediatrica Scandinavica. Supplement*, *351*, 88–93. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1989.tb11216.x>

Uvnäs-Moberg K. (1994). Role of efferent and afferent vagal nerve activity during reproduction: integrating function of oxytocin on metabolism and behaviour. *Psychoneuroendocrinology*, *19*(5-7), 687–695. [https://doi.org/10.1016/0306-4530\(94\)90050-7](https://doi.org/10.1016/0306-4530(94)90050-7)

van der Kolk, B. A. (1996). The complexity of adaptation to trauma: Self-regulation, stimulus discrimination, and characterological development. In B. A. van der Kolk, A. C. McFarlane, & L. Weisaeth (Eds.), *Traumatic stress: The effects of overwhelming experience on mind, body, and society* (pp. 182–213). The Guilford Press.

Verkuil, B., & Burger, A. M. (2019). Transcutaneous vagus nerve stimulation does not affect attention to fearful faces in high worriers. *Behaviour research and therapy*, *113*, 25–31. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2018.12.009>

Voss, A., Schulz, S., Schroeder, R., Baumert, M., & Caminal, P. (2008). Methods derived from nonlinear dynamics for analysing heart rate variability. *Philosophical transactions. Series A, Mathematical, physical, and engineering sciences*, 367(1887), 277–296. <https://doi.org/10.1098/rsta.2008.0232>

Wang, X., Ding, X., Su, S., Li, Z., Riese, H., Thayer, J. F., Treiber, F., & Snieder, H. (2009). Genetic influences on heart rate variability at rest and during stress. *Psychophysiology*, 46(3), 458–465. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2009.00793.x>

Wang, Y., Zhao, X., O'Neil, A., Turner, A., Liu, X., & Berk, M. (2013). Altered cardiac autonomic nervous function in depression. *BMC psychiatry*, 13, 187. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-13-187>

Warren, C. M., Tona, K. D., Ouwerkerk, L., van Paridon, J., Poletiek, F., van Steenbergen, H., Bosch, J. A., & Nieuwenhuis, S. (2019). The neuromodulatory and hormonal effects of transcutaneous vagus nerve stimulation as evidenced by salivary alpha amylase, salivary cortisol, pupil diameter, and the P3 event-related potential. *Brain stimulation*, 12(3), 635–642. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2018.12.224>

Weathers, F. W., Bovin, M. J., Lee, D. J., Sloan, D. M., Schnurr, P. P., Kaloupek, D. G., Keane, T. M., & Marx, B. P. (2018). The Clinician-Administered PTSD Scale for DSM-5 (CAPS-5): Development and initial psychometric evaluation in military veterans. *Psychological assessment*, 30(3), 383–395. <https://doi.org/10.1037/pas0000486>

Weber, C. S., Thayer, J. F., Rudat, M., Wirtz, P. H., Zimmermann-Viehoff, F., Thomas, A., Perschel, F. H., Arck, P. C., & Deter, H. C. (2010). Low vagal tone is associated with impaired post stress recovery of cardiovascular, endocrine, and immune markers. *European journal of applied physiology*, 109(2), 201–211. <https://doi.org/10.1007/s00421-009-1341-x>

Woods, A. J., Antal, A., Bikson, M., Boggio, P. S., Brunoni, A. R., Celnik, P., Cohen, L. G., Fregni, F., Herrmann, C. S., Kappenman, E. S., Knotkova, H., Liebetanz, D., Miniussi, C., Miranda, P. C., Paulus, W., Priori, A., Reato, D., Stagg, C., Wenderoth, N., & Nitsche, M. A. (2016). A technical guide to tDCS, and related non-invasive brain stimulation tools. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 127(2), 1031–1048. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.11.012>

Woolley, D. C., McWilliam, P. N., Ford, T. W., & Clarke, R. W. (1987). The effect of selective electrical stimulation of non-myelinated vagal fibres on heart rate in the rabbit. *Journal of the autonomic nervous system*, *21*(2-3), 215–221. [https://doi.org/10.1016/0165-1838\(87\)90024-5](https://doi.org/10.1016/0165-1838(87)90024-5)

World Health Organization. (2004). ICD-10: international statistical classification of diseases and related health problems: tenth revision, 2nd ed. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42980>

Wundt, W. (1902). *Grundzuge der Physiologischen Psychologie*, vol. 2. W. Engelmann, Leipzig, Germany

Yakunina, N., Kim, S. S., & Nam, E. C. (2017). Optimization of Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation Using Functional MRI. *Neuromodulation : journal of the International Neuromodulation Society*, *20*(3), 290–300. <https://doi.org/10.1111/ner.12541>

Yamamoto, T. (2015). Vagus nerve stimulation therapy: indications, programing, and outcomes. *Neurologia medico-chirurgica*, *55*(5), 407–415. <https://doi.org/10.2176/nmc.ra.2014-0405>

Yaroslavsky, I., Bylsma, L. M., Rottenberg, J., & Kovacs, M. (2013a). Combinations of resting RSA and RSA reactivity impact maladaptive mood repair and depression symptoms. *Biological psychology*, *94*(2), 272–281. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2013.06.008>

Yaroslavsky, I., Rottenberg, J., & Kovacs, M. (2013b). The utility of combining RSA indices in depression prediction. *Journal of Abnormal Psychology*, *122*(2), 314–321. <https://doi.org/10.1037/a0032385>

Yaroslavsky, I., Rottenberg, J., & Kovacs, M. (2014). Atypical patterns of respiratory sinus arrhythmia index an endophenotype for depression. *Development and psychopathology*, *26*(4 Pt 2), 1337–1352. <https://doi.org/10.1017/S0954579414001060>

Yuan, H., & Silberstein, S. D. (2016). Vagus Nerve and Vagus Nerve Stimulation, a Comprehensive Review: Part II. *Headache*, *56*(2), 259–266. <https://doi.org/10.1111/head.12650>

Zaaimi, B., Grebe, R., Berquin, P., & Wallois, F. (2007). Vagus nerve stimulation therapy induces changes in heart rate of children during sleep. *Epilepsia*, *48*(5), 923–930. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.01019.x>

Zamotrinsky, A., Afanasiev, S., Karpov, R. S., & Cherniavsky, A. (1997). Effects of electrostimulation of the vagus afferent endings in patients with coronary artery disease. *Coronary artery disease*, *8*(8-9), 551–557.

Zamotrinsky, A. V., Kondratiev, B., & de Jong, J. W. (2001). Vagal neurostimulation in patients with coronary artery disease. *Autonomic neuroscience: basic & clinical*, *88*(1-2), 109–116. [https://doi.org/10.1016/S1566-0702\(01\)00227-2](https://doi.org/10.1016/S1566-0702(01)00227-2)

Zhang, Y., Popovic, Z. B., Bibevski, S., Fakhry, I., Sica, D. A., Van Wagoner, D. R., & Mazgalev, T. N. (2009). Chronic vagus nerve stimulation improves autonomic control and attenuates systemic inflammation and heart failure progression in a canine high-rate pacing model. *Circulation. Heart failure*, *2*(6), 692–699. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.873968>