



UNIVERSITATEA BABEȘ-BOLYAI
FACULTATEA DE PSIHOLOGIE ȘI ȘTIINTE ALE EDUCAȚIEI
ȘCOALA DOCTORALĂ PSIHODIAGNOSTIC ȘI INTERVENȚII
PSIHOLOGICE VALIDATE ȘTIINȚIFIC



REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

**VARIABILITATEA RITMULUI CARDIAC UN POTENȚIAL MARKER
NEUROFIZIOLOGIC LA COPII ȘI ADOLESCENȚII CU TULBURARE CU
DEFICIT DE ATENȚIE/HIPERACTIVITATE**

AUTOR: DOCTORAND ANDREEA ROBE

COORDONATOR ȘTIINȚIFIC: PROF. UNIV DR. DOBREAN ANCA

CLUJ-NAPOCA 2021

MULȚUMIRI

În primul rând aș dori să-mi exprim recunoștința profundă și sinceră față de coordonatorul științific al acestei lucrări, profesor Anca Dobrean, pentru că mi-a oferit oportunitatea extraordinară de a aplica pentru o poziție ca student doctorand în cadrul Școlii Doctorale Psihodiagnostic și intervenții psihologice validate științific, Universitatea Babeș-Bolyai, deși studiile mele primare acoperă domeniul medical, precum și pentru sprijinul și îndrumarea oferită pe parcursul acestui proiect de cercetare și în pregătirea tezei.

Aș dori să le mulțumesc de asemenea domnului profesor Daniel David, doamnei profesor Aurora Szentagotai, doamnei profesor Oana David și tuturor membrilor Departamentului de Psihologie Clinică și Psihoterapie, Universitatea Babeș-Bolyai pentru feedback-ul oferit, încurajările și întrebările științifice care au avut un impact semnificativ asupra valorii acestei teze. În mod particular îi sunt extrem de recunoscătoare profesorului asociat Ioana Cristea, pentru toate lucrurile valoroase pe care le-am învățat pe parcursul scurtei noastre colaborări. Recunoștința și aprecierea mea se îndreaptă și către colegii mei doctoranzi pentru prietenia și sprijinul lor continuu. A fost un privilegiu și o onoare să pot lucra cu o echipă profesionistă și dedicată.

Le sunt extrem de recunoscătoare dragilor mei colegi din cadrul unității ambulatorii de Psihiatrie Pediatrică unde îmi desfășor activitatea clinică, pentru că m-au învățat valoarea prieteniei, a integrității morale și a sacrificiului. Doresc să le mulțumesc în mod special pacienților mei, pentru că mi-au oferit posibilitatea de a-mi desfășura proiectele de cercetare împreună cu ei.

În cele din urmă, familiei mele pline de grijă, iubire și sprijin: cea mai profundă recunoștință. Îi port o deosebită recunoștință partenerului meu de viață pentru dragostea, înțelegerea și sprijinul continuu oferit pe parcursul acestui proiect de cercetare și în pregătirea tezei.

Note.

(1) Prin aceasta se certifică (ROBE ANDREEA) următoarele:

- (a) Teza și rezumatul de față include contribuția originală a drd. ROBE ANDREEA de pe parcursul programului doctoral;
- (b) Părți ale tezei au fost deja publicate sau submise spre publicare; acestea au fost marcate cu citări în notele de subsol în cadrul tezei. Alți co-autori au fost incluși în publicații, dacă au avut contribuții semnificative (contribuția lor a fost explicată în notele de subsol ale tezei);
- (c) Textul tezei a fost scris respectând standardele academice de redactare. Întregul text al tezei și rezumatul acesteia au fost redactate de către ROBE ANDREEA, care își asumă întreaga responsabilitate pentru redactare.

Rezultatele prezentei teze de doctorat au fost publicate, se află în proces de publicare sau au fost prezentate la conferințe științifice, după cum urmează:

A. Articole

1. Publicate:

- **Robe, A.,** Dobrean, A., Cristea, I. A., Păsărelu, C. R., & Predescu, E. (2019). Attention-deficit/hyperactivity disorder and task-related heart rate variability: A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 99, 11–22. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.01.022>. (IF: 8,33)
- **Robe, A.,** Păsărelu, C. R., & Dobrean, A. (2021). Exploring autonomic regulation in children with ADHD with and without comorbid anxiety disorder through three systematic levels of cardiac vagal control analysis: Rest, reactivity, and recovery. *Psychophysiology*, e13850. <https://doi.org/10.1111/psyp.13850>. (IF: 3,69)

2. În pregătire:

- Robe, A., Dobrean, A., Balazsi, R., Georgescu, R. D., Păsărelu, C. R., Predescu, E. (2020) - Factor structure and measurement invariance across age, gender and clinical status of the Screen for Children Anxiety Related Emotional Disorders, in a Romanian Sample of 9–16-Year-Old (Under Review EJPA)
- Robe, A., Dobrean, A. (2021) - The effectiveness of a single session of mindfulness-based cognitive training on cardiac vagal control and core symptoms in children and adolescents with ADHD: a Randomized-Controlled Trial (submitted PM)

B. Conferințe

- **Robe, A.,** Dobrean, A., Cristea, I. A., Păsărelu, C. R., & Predescu, E. (2019). Attention-deficit/hyperactivity disorder and task-related heart rate variability: A systematic review and meta-analysis. Poster presented at the 9th WCBCT Congress, Berlin, Germany, 17-20 July 2019.
- **Robe, A.,** Dobrean, A., Cristea, I. A., Păsărelu, C. R., & Predescu, E. (2019). Tulburarea hiperkinetică cu deficit de atenție și Variabilitatea Ritmului Cardiac legată de o sarcină (task-related HRV): o meta-analiză cantitativă. Oral presentation at the APR Conference, Cluj-Napoca, Romania, 22-24 November, 2019.
- **Robe, A.,** Dobrean, A. (2020) - Factor structure and measurement invariance across age, gender and clinical status of the Screen for Children Anxiety Related Emotional Disorders, in a Romanian Sample of 9–16-Year-Old. Oral presentation at the 50th EABCT Congress, Athens, Greece, 2-5 September 2020.
- **Robe, A.,** Dobrean, A. (2021)- Exploring autonomic regulation in children with ADHD with and without comorbid anxiety disorder through three systematic levels of cardiac vagal control analysis: rest, reactivity, and recovery. The poster will be presented at the EABCT Congress, Belfast, Northern Ireland, 8-11 September 2021.

CUPRINS

| | |
|---|----|
| 1. CAPITOLUL 1. FUNDAMENTARE TEORETICĂ..... | 6 |
| 1.1. Introducere și descrierea problemei de cercetare | 6 |
| 1.1.1. Tulburarea cu deficit de atenție/hiperactivitate (ADHD) | 6 |
| 1.1.2. Variabilitatea ritmului cardiac (VRC) | 6 |
| 1.2. Fundamentare teoretică și problema de cercetare | 7 |
| 2 CAPITOLUL II. OBIECTIVE DE CERCETARE ȘI IMAGINE DE ANSAMBLU ASUPRA METODOLOGIEI | 9 |
| 3 CAPITOLUL III. CONTRIBUȚII ORIGINALE..... | 11 |
| 3.1 Studiul 1: Tulburarea cu deficit de atenție/hiperactivitate și Variabilitatea Ritmului Cardiac măsurată în timpul unei sarcini specifice: o meta-analiză cantitativă | 11 |
| 3.1.1 Introducere | 11 |
| 3.1.2 Metode | 12 |
| 3.1.3 Rezultate | 14 |
| 3.1.4 Discuții..... | 19 |
| 3.2 Studiul 2: Structura factorială și invarianța de măsurare în funcție de vârstă, gen și statusul clinic a Chestionarului de screening pentru tulburările emoționale de tip anxios la copii, într-un eșantion din populația românească de 9-16 ani..... | 22 |
| 3.2.1 Introducere | 22 |
| 3.2.2 Metode | 23 |
| 3.2.3 Rezultate | 24 |
| 3.2.4 Discuții și concluzii..... | 26 |
| 3.3 Studiul 3: Explorarea funcționării sistemului nervos autonom prin intermediul analizei controlului vagal cardiac la trei niveluri de control: în stare de repaus, ca reactivitate la o sarcină specifică și în perioada de recuperare | 28 |
| 3.3.1 Introducere | 28 |
| 3.3.2 Metode | 29 |
| 3.3.3 Rezultate | 31 |
| 3.3.4 Discuții și concluzii..... | 33 |
| 3.4 Studiul 4: Eficiența unei singure sesiuni de training cognitiv de tip mindfulness asupra CVC și a simptomelor cheie la copii și adolescenții cu ADHD: un trial clinic randomizat | 36 |
| 3.4.1 Introducere | 36 |
| 3.4.2 Metode | 36 |

| | | |
|--------|---|----|
| 3.4.3 | Rezultate | 38 |
| 3.4.4 | Discuții și concluzii..... | 40 |
| 4 | CAPITOLUL IV. CONCLUZII GENERALE ȘI IMPLICAȚII..... | 42 |
| 4.1 | Concluzii generale..... | 42 |
| 4.2 | Implicații ale tezei | 44 |
| 4.2.1. | Implicații teoretice | 44 |
| 4.2.2. | Implicații metodologice | 44 |
| 4.2.3. | Implicații practice | 45 |
| 4.3 | Limitări și direcții viitoare de cercetare | 46 |

Cuvinte cheie: copii, adolescenți, adhd, marker biologic, variabilitatea ritmului cardiac, control vagal cardiac

1. CAPITOLUL 1. FUNDAMENTARE TEORETICĂ

1.1. Introducere și descrierea problemei de cercetare

1.1.1. Tulburarea cu deficit de atenție/hiperactivitate (ADHD)

Tulburarea cu deficit de atenție/hiperactivitate, una dintre cele mai frecvente tulburări psihice la copii și adolescenți (Polanczyk și colab., 2014), este caracterizată prin prezența simptomelor cheie: inatenție, hiperactivitate și impulsivitate, care sunt incompatibile cu nivelul de dezvoltare și au un impact negativ asupra funcționării individului în domeniul social, academic sau profesional (American Psychiatric Association, 2013). Evoluția clinică a tulburării este variabilă; în peste jumătate din cazuri, simptomele pot persista până la adolescență sau până la vârsta de adult (Caye și colab., 2016). Copiii cu ADHD prezintă de asemenea o rată crescută a comorbidităților, un procent semnificativ dintre aceștia (60% -100%) prezintă una sau mai multe afecțiuni comorbide asociate (Gnanavel și colab., 2019), care pot persista până la maturitate și pot influența diagnosticul și tratamentul tulburării (Biederman, 2004).

Disfuncția Sistemului Nervos Autonom (SNA) a fost asociată cu ADHD. SNA este o componentă a sistemului nervos periferic care inervează majoritatea organelor interne și reglează procesele organismului controlând activitatea fibrelor musculare netede, a fibrelor musculare cardiace și a glandelor. Cele două ramuri ale sale, Sistemul Nervos Parasimpatic (SNP) și Sistemul Nervos Simpativ (SNS), funcționează în mod antagonist pentru a produce diferite grade de excitație fiziologică. Controlul vagal cardiac (CVC) reflectă influența ramurii parasimpatice a SNA asupra activității cardiace prin intermediul nervului vag. Disfuncția SNA la copii cu ADHD, caracterizată prin hiporeactivitate vagală ca răspuns la o sarcină specifică (Rash și Aguirre-Camacho, 2012; Robe și colab., 2019), a fost descrisă în literatura de specialitate. Mai mult, studiile existente sugerează că tulburarea cu deficit de atenție/hiperactivitate este asociată cu o stare generală de hipoexcitație caracterizată printr-o activitate scăzută a SNA în stare de repaus și afectarea reglării activității vagale ca răspuns la o sarcină specifică (Bellato și colab., 2020).

1.1.2. Variabilitatea ritmului cardiac (VRC)

VRC reflectă fluctuația în timp între bătăi successive ale inimii (Malik, 1996). Parametrii VRC se calculează din estimarea variației fiziologice a intervalelor dintre bătăi succesive ale inimii (intervalul bătaie-bătaie) înregistrate pe o electrocardiogramă (ECG) sau cu ajutorul monitoarelor de ritm cardiac sau a fotopletomografiei digitale. Analiza VRC poate fi efectuată în domeniul de timp și de frecvență. Analiza în domeniul de timp evaluează fluctuația intervalelor NN succesive înregistrate într-un interval continuu de 5 minute până la 24 de ore. Parametrii determinați în domeniul de timp folosiți frecvent în cercetare în domeniul fiziologiei sunt: deviația standard a tuturor intervalelor NN (SDNN), rădăcina pătrată a mediei sumelor pătratelor diferențelor dintre intervalele NN succesive (RMSSD), deviația standard a mediilor intervalelor NN în toate segmentele de 5 minute din întreaga înregistrare (SDANN), procentul de intervale succesive NN mai mari de 50 ms (pNN50) și indicele triunghiular. Analiza în domeniul de

frecvență separă semnalul ECG în benzi de frecvență distincte și cuantifică intensitatea relativă a acestora. Parametrii VRC rezultați din analiza în domeniul spectral sunt: banda de frecvențe ultra-joasă (ULF) care este situată sub 0.0033 Hz, banda de frecvență joasă (LF) care variază între 0.04 și 0.15 Hz, intervalul de frecvență foarte joasă (VLF) situat între 0.0033 și 0.004 Hz și banda de frecvență înaltă (HF), situată între 0.15 și 0.40 Hz.

VRC este o metodă ușoară și neinvazivă utilizată pentru a evalua influența simpatovagală la nivelul nodului sino-atrial, ca urmare, este unanim acceptată ca un marker fiziologic al funcționării SNA (Rajendra Acharya și colab., 2006). Acțiunea combinată a SNS și a SNP controlează ritmul cardiac și reflectă capacitatea inimii de a detecta și de a se adapta rapid la schimbările apărute în mediu. Mai precis, o activitate crescută a SNS sau diminuarea activității SNP sunt asociate cu creșterea frecvenței cardiace. În schimb, o scădere a activității SNS sau o creștere a activității SNP este asociată cu scăderea frecvenței cardiace și creșterea VRC. Atât parametrii determinați în funcție de timp cât și cei determinați în funcție de frecvență reflectă influența componentei parasimpatice cât și a celei simpatice asupra nodului sinoatrial și sunt utilizați în mod constant ca indicatori ai funcționării SNA (Malik, 1996). Componentele VRC din banda de frecvență joasă (LF) reflectă influența componentei vagale și simpatice, în timp ce componentele din banda de frecvență înaltă (HF) reflectă influența componentei parasimpatice. Raportul între banda de frecvență joasă și banda de frecvență înaltă (LF/HF) reflectă echilibrul dintre ambele componente ale SNA potrivit unor autori sau influența componentei simpatice potrivit altor autori. Anumiți parametri măsurati în domeniul timp, precum RMSSD și pNN50, reflectă influența componentei parasimpatice a SNA la nivel cardiac.

1.2 Fundamentare teoretică și problema de cercetare

ADHD este una dintre cele mai investigate boli psihice la copii. Cu toate acestea, nici un marker biologic (biomarker) fidel pentru diagnosticul ADHD nu a fost descris până în prezent

Un biomarker este descris ca „o caracteristică ce poate fi măsurată și evaluată în mod obiectiv ca un indicator al proceselor biologice normale, al proceselor patogenice sau al răspunsului farmacologic la o intervenție terapeutică”, de către Grupul de lucru al Institutului Național de Sănătate pentru Biomarkeri (1998). Grupul de lucru pentru markerii biologici al Federației Mondiale a Societății de Psihiatrie Biologică (WFSBP) și al Federației Mondiale a ADHD a propus următoarele criterii pentru un potențial biomarker în ADHD: a) o sensibilitate diagnostică > 80% pentru detectarea tulburării și o b) specificitate diagnostică de cel puțin 80% pentru a face diferența între ADHD și simptome asemănătoare ADHD. În plus, un potențial biomarker trebuie să fie c) neinvaziv, reproductibil, fidel, ieftin și ușor de utilizat și d) să fie confirmat de cel puțin două studii independente publicate în reviste de specialitate și efectuate de investigatori calificați (Thome și colab., 2012).

Disfuncția SNA asociată cu ADHD, este definită ca o stare generală de hipoexcitație caracterizată prin scăderea funcționării SNA în stare de repaus și afectarea reglării stării de excitație ca răspuns la o sarcină specifică, pentru o descriere sistematică a acestor modificări, vezi Bellato și colab. (2020). Mai mult, modelele biologice ale ADHD au propus această stare de

hipoexcitație ca mecanism de bază pentru apariția simptomelor comportamentale și cognitive (Geissler și colab., 2014). Analiza VRC este considerată în prezent un marker fiziologic al funcționării SNA (Rajendra Acharya și colab., 2006); multiple studii au investigat VRC datorită valorii sale ca biomarker transdiagnostic al psihopatologiei (Beauchaine & Thayer, 2015). Mai mult măsurătorile VRC sunt neinvazive, ușor de realizat și au o bună reproductibilitate dacă sunt determinate în condiții standardizate (Malik, 1996). În plus VRC este frecvent utilizată ca instrument diagnostic și prognostic pentru mortalitatea asociată cu diferite condiții clinice (La Rovere și colab., 1998, 2001; La Rovere și colab., 2007, 2012; Mazzeo și colab., 2011). Astfel, VRC ar putea reprezenta un potențial biomarker în ADHD care ar putea explica heterogenitatea crescută a tulburării în termeni de manifestări clinice, răspuns la tratament și mecanisme neurobiologice implicate în etiopatogeneza.

2 CAPITOLUL II. OBIECTIVE DE CERCETARE ȘI IMAGINE DE ANSAMBLU ASUPRA METODOLOGIEI

Obiectivul principal al acestei tezei a fost să examineze VRC ca un potențial marker neurofiziologic la copii și adolescenții cu ADHD. În această teză VRC a fost utilizată pentru a evalua funcționarea sistemului nervos autonom prin intermediul analizei controlului vagal cardiac. CVC reprezintă influența ramurii parasimpatice a SNA la nivelul nodului sino-atrial și poate fi monitorizată prin intermediul VRC mediată vagal (Malik, 1996).

În consecință, primul obiectiv specific al tezei prezente a constat în sintetizarea diferențelor în ceea ce privește CVC, la copiii cu ADHD comparativ cu condiția de control (copii sănătoși) ca răspuns la o sarcină specifică de laborator prin intermediul unei abordări meta-analitice (Studiul 1). Mai precis, 1) am sintetizat și cuantificat diferențele în VRC mediată vagal, în toate studiile care au raportat parametrii VRC ca răspuns la o sarcină specifică de laborator la copiii cu ADHD comparativ cu condiția de control și, 2) am examinat potențialele variabile care ar putea influența asocierea dintre VRC mediată vagal și ADHD. În plus, am abordat unele dintre limitele existente în literatură, prin evaluarea calității studiilor incluse și a distorsiunii de publicare.

Al doilea obiectiv specific al tezei a fost de a investiga proprietățile psihometrice ale Chestionarului de screening pentru tulburările emoționale de tip anxios la copii (SCARED), un instrument frecvent utilizat pentru identificarea simptomelor de tip anxios. Tulburările de anxietate reprezintă o afecțiune comorbidă frecventă în ADHD, cu o prevalență a simptomelor anxioase variind între 15% și 35% la copiii cu ADHD (Gnanavel și colab., 2019). În plus studii recente au indicat că prezența anxietății comorbide ar putea avea un impact semnificativ asupra evoluției tulburării în ceea ce privește manifestările clinice dar și răspunsul la tratamentul farmacologic (Pliszka, 2019; Reimherr și colab., 2017). În acest context eforturi considerabile au fost făcute pentru a facilita diagnosticul precoce al simptomelor de tip anxios și a putea asigura intervenții adecvate. Cu toate acestea îndeplinirea acestui scop depinde de existența unor instrumente cu proprietăți psihometrice solide care să poată detecta în mod fidel simptomele anxioase. Prin urmare în cel de-al doilea studiu am examinat fidelitatea, validitatea de construct și structura factorială, precum și invarianța de măsurare în funcție de gen, vârstă și statusul clinic a versiunii românești a SCARED (41 itemi), atât versiunea pentru copil, cât și versiunea pentru părinte.

Al treilea obiectiv specific al acestei teze a constat în investigarea CVC ca un marker fiziologic al răspunsului adaptativ al SNA la modificările din mediu, la copii și adolescenții cu ADHD. Astfel, în studiul 3 am investigat răspunsul SNA la stimuli diferiți din mediu la copii și adolescenții cu ADHD cu și fără o tulburare de anxietate comorbidă. În acest scop am analizat VRC în trei condiții experimentale succesive: în stare de repaus, în timpul unei sarcini solicitante din punct de vedere cognitiv (testul d2 de atenție) și în perioada de recuperare care a urmat sarcinii axându-ne pe identificarea posibilelor diferențe în modul de răspuns al SNA între copiii

cu ADHD cu și fără o tulburare de anxietate comorbidă. În plus, am analizat „flexibilitatea vagală”, un indicator al flexibilității comportamentale și autonome (Porges, 2009).

Al patrulea obiectiv specific al tezei a fost reprezentat de evaluarea eficienței unei singure sesiuni de antrenament cognitiv de tip mindfulness la copii și adolescenții cu ADHD cu vârste cuprinse între 7 și 17 ani. Acest obiectiv a fost urmărit în studiul 4, într-un trial clinic randomizat, dublu-orb, controlat activ, pentru a examina efectele unei intervenții de tip mindfulness asupra manifestărilor clinice, a activității cardiace autonome, evaluată prin intermediul VRC mediate vagal și a dispoziției.

3 CAPITOLUL III. CONTRIBUȚII ORIGINALE

3.1 Studiul 1: Tulburarea cu deficit de atenție/hiperactivitate și Variabilitatea Ritmului Cardiac măsurată în timpul unei sarcini specifice: o meta-analiză cantitativă¹

3.1.1 Introducere

Variabilitatea ritmului cardiac (VRC) reflectă variația în timp între bătăi successive ale inimii și poate fi evaluată prin intermediul parametrilor determinați în funcție de timp sau în funcție de frecvență (Malik, 1996). Relația dintre VRC și sănătatea mintală a fost intens studiată datorită valorii sale ca biomarker transdiagnostic al autoreglării și al controlului cognitiv (Beauchaine și Thayer, 2015). VRC poate fi indexată fie la nivel tonic, ca o valoare la un punct specific de timp, fie la nivel fazic (reactivitate) ca o diferență a valorilor între măsurători efectuate în puncte distincte de timp (Laborde și colab., 2017); ambii parametrii oferă informații importante referitoare la abilitățile adaptative ale organismului (Laborde și colab., 2018).

Numeroase studii au raportat asocierea dintre ADHD și disfuncția autonomă, caracterizată printr-un control vagal cardiac deficitar (CVC), ce poate fi monitorizat eficient prin intermediul VRC mediată vagal (Chapleau & Sabharwal, 2011), însă rezultatele au fost discordante. O primă tentativă de a sumariza aceste rezultate prin intermediul unui review sistematic a fost realizată de Rash și Aguirre-Camacho în 2012. În urma analizei literaturii de specialitate autorii au concluzionat că pacienții cu ADHD care nu urmează un tratament farmacologic specific prezintă valori mai mici ale parametrilor VRC în stare de repaus și după o sarcină specifică de laborator, comparativ cu lotul de control și că reactivitatea vagală depinde de tipul sarcinii utilizate. Concluziile studiului au fost limitate însă de numărul mic de studii și de calitatea studiilor analizate. O meta-analiză recentă (Koenig și colab., 2017) privind tonusul vagal cardiac determinat în stare de repaus a arătat ca parametrii VRC din domeniul de frecvență înaltă (HF) mășurați pe o perioadă scurtă de timp, nu diferă semnificativ la pacienții cu ADHD comparativ cu lotul de control. Cu toate acestea, concluziile metaanalizei au fost limitate de unele probleme metodologice: absența evaluării heterogenității, a distorsiunii de publicare și a posibilelor variabile moderatoare.

Prin urmare, obiectivele acestei metaanalize au constat în: a) cuantificarea diferențelor în CVC, în toate studiile, raportând parametri VRC mediată vagal, ca răspuns la o sarcină specifică de laborator la copii cu ADHD comparativ cu lotul de control sănătos și, b) examinarea posibilelor variabile care ar putea modera relația dintre CVC și ADHD. În plus am abordat unele dintre limitele majore existente în literatură, prin evaluarea calității studiilor, a heterogenității, a unor potențiali moderatori și a distorsiunii de publicare.

¹ Acest studiu a fost publicat: Robe, A., Dobrean, A., Cristea, I. A., Păsărelu, C. R., & Predescu, E. (2019). Attention-deficit/hyperactivity disorder and task-related heart rate variability: A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 99, 11–22. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.01.022>.

3.1.2 Metode

3.1.2.1 Înregistrarea protocolului

Această meta-analiză este raportată în conformitate cu Declarația Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (Moher și colab., 2010) și are un protocol înregistrat (PROSPERO: CRD42018091290).

3.1.2.2 Surse ale datelor și procesul de căutare

O căutare extensivă în literatura de specialitate a fost efectuată în 25 ianuarie 2018. Am căutat în baza de date a Bibliotecii Naționale Medicale/PubMed, PsycINFO, Web of Science și Scopus, articole relevante care au investigat VRC în timpul unei sarcini specifice de laborator la persoanele cu ADHD comparativ cu lotul de control (persoane sănătoase). Cuvintele cheie utilizate în căutare au inclus un termen relaționat cu ADHD combinat cu un termen de căutare pentru variabilitatea ritmului cardiac.

Studiile eligibile au fost: (1) studii analitice observaționale (caz-control sau cohortă), (2) care au raportat orice parametru al VRC mediată vagal (de exemplu, HF-HRV, aritmie sinusală respiratorie (RSA), rădăcina pătrată a mediei sumelor pătratelor diferențelor dintre intervalele NN succesive (RMSSD), conform standardelor existente pentru măsurarea și interpretarea VRC (Malik, 1996), (3) ca răspuns la o sarcină specifică de laborator de tip cognitiv, emoțional sau comportamental și (4) parametri să fie determinați în funcție de timp sau frecvență, într-un (5) eșantion clinic cu ADHD comparativ cu un (6) grup de control sănătos, (7) articole redactate în limba engleză și (8) publicate în jurnale peer-review. Nu au fost stabilite limite ale căutării în funcție de vârstă, tratamentul farmacologic sau tulburările comorbide asociate. Am exclus review-urile, meta-analizele, comentariile, studiile de caz și abstractele de la conferințe.

3.1.2.3 Evaluarea calității studiilor și extragerea datelor

Am evaluat calitatea studiilor incluse utilizând Scala Newcastle Ottawa (NOS; Wells și colab., 2014). NOS evaluează calitatea studiilor observaționale în funcție de trei parametri (selecție, comparabilitate și rezultate) împărțiți în opt itemi specifici, ușor diferiți pentru studii de tip caz-control și cohorte. Concordanța între evaluatori a fost măsurată ca acord procentual și calculată ca număr de scoruri identice acordate împărțit la numărul total de scoruri (Zaninotto și colab., 2016).

Doi investitori independenți au extras datele descriptive și rezultatele. Am extras informații privind participanții și caracteristicile studiului, date demografice, subtipul de ADHD, tipul de criterii de diagnostic utilizate, afecțiunile comorbide, tratamentul farmacologic, tipul de sarcină utilizată, detalii specifice referitoare la VRC, cum ar fi lungimea înregistrării, metodele de calcul utilizate pentru a obține parametrii VRC, tipul de dispozitiv utilizat pentru înregistrare și sistemul utilizat pentru cuantificarea VRC. Toți parametrii determinați în funcție de timp sau frecvență au fost extrași. Discrepanțele în codificare au fost rezolvate prin discuții cu un al treilea examinator.

Variabila dependentă de interes a fost reprezentată de VRC mediată vagal, determinată în funcție de timp (RMSSD) sau frecvență (HF-HRV, RSA- estimată prin componenta HF) în timpul unei sarcini specifice de laborator. În cazul în care articolele au raportat mai mulți

parametrii ai VRC mediate vagal (de exemplu, HF-HRV, RSA, RMSSD), am extras date separate pentru fiecare parametru. În articolele în care mai multe subgrupuri au fost comparate (de exemplu, ADHD, ADHD plus tulburarea de conduită (CD), ADHD plus tulburarea de opoziție sfidare (ODD)) datele au fost extrase individual pentru fiecare subgrup.

3.1.2.4 Analiza statistică

Toate analizele statistice au fost efectuate utilizând softul Comprehensive Meta-Analysis (CMA; versiunea 2.2.046). Diferențele în CVC între ADHD și control au fost examinate folosind o singură dimensiune a mărimii efectului calculat ca diferența standardizată între medii (SDM). Pentru fiecare comparație, am calculat SDM, ca diferență între media grupului de control și cea a grupului cu ADHD împărțit la abaterea standard combinată a celor două grupuri. Mărimi pozitive ale efectului au indicat că subiecții ADHD prezentau valori mai mici ale parametrilor VRC (HF-HRV sau RSA sau RMSSD) comparativ cu controlul. Estimările efectului (ES) au fost calculate ca Hedges 'g cu intervalul său de încredere de 95% (CI) a cărui valoare este corectată pentru dimensiuni mici ale eșantionului și care poate fi interpretat în același mod ca și Cohen-d, mic ($d = .2$), mediu ($d = .5$) și mare ($d = .8$) (Cohen, 1988). Când mediile și SD nu au fost disponibile am calculat SMD din alte variabile raportate în studii, precum valorile t sau valorile p, folosind formulele standard din program (Borenstein și colab., 2009).

ES individuale au fost agregate cu un model de tip aleatoriu, care presupune că mărimea reală a efectului poate varia de la un studiu la altul. Omogenitatea dimensiunilor efectelor în cadrul studiilor a fost evaluată utilizând Q și valoarea lui p ca test de semnificație statistică, cu o valoare p semnificativă, oferind dovezi că efectele reale variază. De asemenea, am raportat statistica I^2 , care cuantifică heterogenitatea: 0% indică absența heterogenității, 25%, 50% și 75% definind pragurile pentru o heterogenitate scăzută, moderată și ridicată.

3.1.2.5 Analize de sensibilitate și de subgrup

Am efectuat analize de sensibilitate: (a) prin excluderea valorilor extreme, definite ca studii în care intervalul de încredere de 95% nu s-a suprapus cu IC de 95% din ES combinat; (b) în funcție de tipul de subgrup din cadrul studiului (numai ADHD, ADHD plus tulburări de externalizare (de exemplu, ADHD/ODD, ADHD/CD, ADHD/ODD/CD); (d) în funcție de tipul de parametru VRC utilizat (HF-HRV, RMSSD); e) prin excluderea pacienților care au urmat o perioada de washout la medicația stimulant prealabil testării.

Am efectuat analize de subgrup pentru a evalua dacă o serie de moderatori teoretici și exploratorii proveniți din studiile anterioare sau relaționați cu caracteristicile studiilor incluse au fost asociați cu ES-uri. Pentru moderatorii categoriali, am efectuat analize de subgrup, folosind modelul de efecte mixte, care utilizează un model de efecte aleatorii în cadrul subgrupurilor și unul cu efecte fixe în cadrul subgrupurilor (Borenstein și colab., 2009). Pentru moderatorii continui am folosit analize de meta-regresie cu un model de probabilitate maximă restricționat cu metoda Knapp-Hartung (Borenstein și colab., 2009).

3.1.2.6 Distorsiunea de publicare

Am examinat efectul studiilor mici, ca un indicator al distorsiunii de publicare, prin examinarea vizuală a asimetriei datelor (funnel plot) și am construit o diagramă nouă cu un

contur îmbunătățit (Duval & Tweedie, 2000), care produce o estimare ES după luarea în considerare a distorsiunii de publicare și prin intermediul testului Egger (Egger et al., 1997).

3.1.3 Rezultate

3.1.3.1 Selecția studiilor

Dintre cele 2173 de studii identificate am eliminat 1730 de duplicate, iar 1649 de articole au fost excluse pe baza titlului și a relevanței abstractului. Am identificat optzeci și unu de articole pentru examinarea integrală a textului. Figura 1 evidențiază reprezentarea schematică a procesului de includere conform recomandărilor din literatura de specialitate PRISMA (Moher și colab., 2010). Douăzeci și trei de studii au îndeplinit criteriile de includere. Dintre acestea, unul dintre studii nu a avut date suficiente pentru calculul ES (Lackschewitz și colab., 2008), atât primul cât și ultimul autor au fost contactați pentru informații suplimentare, însă nici unul dintre aceștia nu a putut furniza datele lipsă, prin urmare studiul a fost exclus din analiza finală. Două studii au fost excluse din cauza metodelor de calcul utilizate pentru a obține parametrii VRC deoarece nu au determinat parametri în funcție de timp sau de frecvență (Schubiner și colab., 2006; Tonhajzerova și colab., 2016). Trei studii au avut eșantioane parțial suprapuse (Buchhorn, 2014; Buchhorn și colab., 2012; Buchhorn și colab., 2012), prin urmare studiul cu cel mai mare eșantion a fost inclus în analizele finale (Buchhorn și colab., 2012). Cu toate acestea, deoarece a fost singurul studiu care a raportat date din înregistrări pe termen lung, acesta a fost exclus din analiza finală întrucât standardele actuale pentru măsurarea și interpretarea VRC sugerează analiza diferențiată a înregistrărilor efectuate pe perioade scurte de timp de a celor efectuate pe perioade lungi de timp (Malik, 1996). Un singur studiu a raportat date la persoanele adulte cu ADHD (Oliver și colab., 2012), prin urmare, a fost exclus din analizele finale. În cele din urmă, trei studii au fost excluse deoarece nu au raportat niciun parametru VRC mediată vagal (Borger și colab., 1999; Börger și Van Der Meere, 2000; Luman și colab., 2007), astfel un total de 13 articole au fost incluse în meta-analiza.

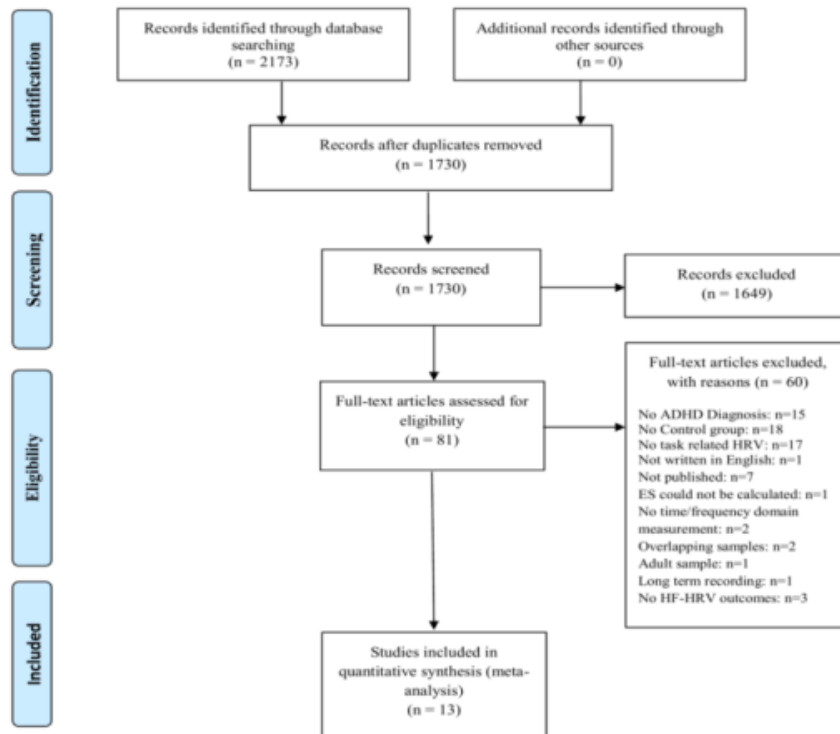


Figura 1. Diagrama PRISMA privind procesul de selecție a studiilor

3.1.3.2 Caracteristicile studiilor incluse

Studiile incluse au fost publicate între 1997 și 2017. Un număr total de 1778 de participanți au fost incluși în analiză: 869 de participanți cu ADHD și 909 participanți cu dezvoltare tipică. Toate studiile au investigat CVC la copii și adolescenți cu ADHD ca răspuns la o sarcină specifică de laborator. Trei studii au utilizat o sarcină de atenție pentru a evalua răspunsul sistemului nervos autonom, un studiu a folosit o sarcină de memorie, șapte au utilizat o sarcină de reglare emoțională iar două au utilizat o sarcină care implica activitate fizică fie prin intermediul unei modificări posturale, fie o tehnică de modelare a comportamentului. Un studiu a folosit criteriile DSM-III-R (American Psychiatric Association, 1987) pentru diagnosticul ADHD, nouă au stabilit diagnosticul de ADHD conform DSM-IV (American Psychiatric

Association, 2000), iar restul au folosit criteriile DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013). Majoritatea studiilor au vizat eșantioane mixte (de exemplu, băieți și fete), un singur studiu a utilizat exclusiv populație de sex masculin. Patru studii au evaluat copii cu ADHD fără comorbidități psihiatrice, în celelalte nouă participanții au prezentat ADHD asociat cu o comorbiditate psihiatrică. Două articole nu au raportat subtipul de ADHD, celelalte unsprezece au specificat subtipul folosind unul sau mai multe subtipuri specifice. Nici un copil nu urma tratament farmacologic specific în momentul testării. În 5 studii au existat doar participanți care nu au urmat tratament farmacologic niciodată, celelalte studii au inclus procente variabile de pacienți care au urmat o perioadă de washout la medicația stimulantă și copii fără tratament farmacologic. Copiilor care urmau tratament farmacologic de tip stimulant, li s-a solicitat o perioadă washout de 24-48 de ore, în funcție de tipul de stimulant prescris înainte de testare.

Studiile au raportat parametri VRC proveniți din înregistrări pe termen scurt. Fidelitatea interevaluatori pentru scorul general de calitate a studiilor, bazat pe NOS, a fost de 85%. Unsprezece studii au avut calitate metodologică „ridicată” (scor NOS > 6) și 2 o calitate scăzută (scor NOS ≤ 5). Șapte studii au fost evaluate ca având o calitate înaltă la toate cele trei domenii. Pentru componenta de selecție fidelitatea interevaluatori a fost de 85%. Zece studii au avut un scor maxim de 4. Domeniul comparabilității a înregistrat cel mai mare scor de fidelitate interevaluatori (100%). Un studiu a fost evaluat ca fiind de o calitate foarte scăzută, deoarece nu a controlat pentru niciuna dintre variabilele confundante care pot influența VRC, 9 studii au avut un scor maxim de 2. Pentru componenta rezultate, fidelitatea interevaluatori a fost de 92%, 8 studii au avut un maxim scorul de 3.

3.1.3.3 CVC în ADHD comparativ cu lotul de control

3.1.3.3.1 Efecte principale.

ES agregat al celor 13 articole eligibile (19 comparații), raportând parametri VRC mediată vagal derivați din înregistrări efectuate pe termen scurt, a fost $g = 0.209$ (IC 95% .01 până la .40, $p = .040$), indicând valori mai reduse ale parametrilor VRC mediată vagal la copii și adolescenții cu ADHD comparativ cu lotul de control. Heterogenitatea a fost ridicată ($Q(18) = 76.59$, $p < 0.001$; $I^2 = 77\%$). Inspecția vizuală a reprezentării grafice a datelor a evidențiat prezența a trei valori extreme. Excluderea lor a dus la o mică modificare a ES ($g = 0.24$; 95% CI 0.04 la 0.44) și la o reducere substanțială a heterogenității ($Q(15) = 48.04$, $p < 0.001$; $I^2 = 69\%$). Dintre cele treisprezece studii care au investigat CVC ca răspuns la o sarcină specifică de laborator de tip cognitiv, emoțional sau fizică, cinci au raportat valori reduse ale VRC mediate vagal la copii cu ADHD comparativ cu lotul de control sănătos; șapte studii nu au raportat diferențe între grupuri, un studiu a raportat valori mai crescute ale HF-HRV la copii și adolescenții cu ADHD comparativ cu controlul.

Analizele de sensibilitate, limitate la subgrupul cu ADHD fără afecțiuni comorbide asociate (15) au evidențiat un ES agregat ușor mai mic și nesemnificativ, $g = 0.12$; CI 95% -0.08 la 0.34 cu o heterogenitate crescută, $Q(14) = 62.58$, $p < 0.001$; $I^2 = 78\%$. Pentru subgrupul cu ADHD cu tulburări de externalizare asociate (4), ES-urile au fost mai mari, $g = 0.59$, 95% CI 0.30 la 0.88, cu absența heterogenității, $Q(3) = 2.02$, $p = 0.07$; $I^2 = 0\%$. Analizele de sensibilitate

limitate la copiii care nu au urmat niciodată tratament farmacologic, 6 studii (9 contraste), au arătat o ES puțin mai mare și ne semnificativă, $g = 0.28$; CI 95% -0.05 până la 0.063, cu heterogenitate crescută, $Q(8) = 45.56$, $p < 0.001$; $I^2 = 82\%$. Unul dintre studii (Ward și colab., 2015), întâmplător studiul cu cea mai mare pondere în metaanaliză, a conținut un eșantion mixt de participanți: majoritatea participanților nu au urmat tratament farmacologic niciodată, dar aproximativ o treime (35%) din copiii au urmat o perioadă de washout după medicația stimulantă. Autorii nu au raportat rezultate separate pentru cele două subgrupuri. Excluderea studiului a condus la un ES agregat puțin mai mare și semnificativ, $g = 0.37$; IC 95% 0.02 până la 0.72, cu o heterogenitate mai redusă, dar totuși mare, $Q(7) = 30.04$, $p < 0.001$; $I^2 = 77\%$. Cu toate acestea rezultatele ar trebui interpretate cu prudență deoarece acesta a fost studiul cu cea mai mare pondere din metaanaliză. Pentru parametrii VRC mediate vagal derivați din înregistrări pe termen scurt, 19 comparații au vizat HF-HRV și 3 contraste au vizat RMSSD. Am găsit un efect principal semnificativ pentru HF-HRV ($g = 0.209$, CI 95% 0.01 până la 0.40), cu heterogenitate mare, $Q(18) = 76.59$, $p < 0.001$; $I^2 = 77\%$. Pentru RMSSD, ES nu a fost semnificativ ($g = 0.55$, 95% CI -1.30; 1.30) și heterogenitatea a fost ridicată, $Q(2) = 10.42$, $p = 0.005$; $I^2 = 81\%$.

3.1.3.3.2 *Analizele de subgrup (Tabel 1).*

Analiza de moderare a evidențiat efectul moderator al afecțiunilor comorbide psihiatrice: ES a fost mai mare în absența comorbidităților ($g = 0.78$, CI 95%, 0.48-1.09). De asemenea, tipul de sarcină a fost un moderator semnificativ, cele mai mari ES agregate au fost înregistrate în studiile care au folosit o sarcină bazată pe o activitate fizică ($g = 1.16$, 95% CI 0.61 până la 1.72), urmate de studiile bazate pe o sarcină de tip reactivitate/negativitate/labilitate emoțională (ERNL) ($g = 0.70$, 95% CI 0.38 la 1.01), urmate de o sarcină de atenție ($g = 0.70$, 95% CI 0.38 la 1.01) și în cele din urmă de o sarcină de reglare emoțională (EREG) ($g = 0.04$, 95% CI -0.20 până la 0.30). Aceste rezultate ar trebui interpretate cu prudență din cauza numărului redus de studii dintr-un subgrup care ar putea crește riscul de descoperiri fals pozitive (Higgins & Thompson, 2002). Evaluarea frecvenței respirației (RR) a fost un moderator semnificativ care a arătat ES diferite în cadrul studiilor care nu au evaluat RR ($g = 0.30$, 95% CI -0.05 la 0.54) comparativ cu cele care au evaluat-o ($g = -0.12$, IC 95% -4.4 până la 19). Cu toate acestea trebuie menționată puterea redusă pentru analizele de moderare datorită numărului redus de studii.

Tabel 1

Diferențe în VRC mediată vagal în ADHD comparativ cu lotul de control și analizele de moderare

| | | N ^a | g ^b | 95% CI | I ² | p ^c |
|--|----------------------------------|----------------|----------------|---------------|----------------|----------------|
| VRC mediate vagal | | | | | | |
| Toate studiile | | 19 | 0.209 | 0.01 to 0.40 | 77 | |
| Valori extreme excluse ^d | | 16 | 0.24 | 0.04 to 0.44 | 69 | |
| ADHD fără comorbidități | | 15 | 0.12 | -0.08 to 0.34 | 78 | |
| ADHD plus ED | | 4 | 0.59 | 0.30 to 0.88 | 0 | |
| HF-VRC | | 19 | 0.209 | 0.01 to 0.40 | 77 | |
| RMSSD-VRC | | 3 | 0.55 | -0.19 to 1.30 | 81 | |
| Medicație: subiecți naivi | | 9 | 0.28 | -.05 to .63 | 82 | |
| Medicație: subiecți naivi* | | 8 | 0.37 | .02 to 0.72 | 77 | |
| Analize de subgrup^e | | | | | | |
| Subtip ADHD | Mai multe subtipuri | 11 | 0.22 | -0.01 to 0.47 | 79 | 0.92 |
| | Un subtip | 6 | 0.20 | -0.25 to 0.66 | 80 | |
| Comorbiditate | Absentă | 5 | 0.78 | 0.48 to 1.09 | 0 | <0.001 |
| | Prezentă | 14 | 0.05 | -0.14 to 0.25 | 75 | |
| Status medicație | Niciodată medicați | 9 | 0.28 | -0.05 to 0.63 | 82 | |
| | Washout medicație | 10 | 0.15 | -0.09 to 0.40 | 71 | 0.54 |
| Task type | Sarcină de atenție | 3 | 0.12 | -0.14 to 0.40 | 26 | <0.001 |
| | ER/N/L sarcină | 3 | 0.70 | 0.38 to 1.01 | 0 | |
| | EREG sarcină | 10 | 0.04 | -0.20 to 0.30 | 73 | |
| | Sarcină de tip activitate fizică | 2 | 1.16 | 0.61 to 1.72 | 0 | |
| Instrument folosit pentru înregistrare VRC | ECG | 16 | 0.14 | -0.06 to 0.35 | 77 | 0.08 |
| | HRM | 3 | 0.61 | 0.12 to 1.11 | 42 | |
| Evaluarea frecvenței respiratorii | Da | 3 | -0.12 | -0.44 to 0.19 | 74 | 0.03 |
| | Nu | 16 | 0.30 | -0.05 to 0.54 | 75 | |

Notă: Abrevieri: HF-VRC = VRC de frecvență înaltă; RMSSD: rădăcină pătrată a diferențelor succesive între; VRC = Variabilitatea ritmului cardiac; ECG = electrocardiogramă; HRM = monitor de frecvență cardiacă; ER/ N/ L = reactivitate emoțională/negativitate/labilitate, EREG = reglare emoțională;

^a Au fost comparate mai multe subgrupuri independente în unele studii individuale, fiecare subgrup a fost tratat ca un studiu separat, astfel N seturile de date enumerate mai sus pentru fiecare comparație este mai mare decât suma studiilor individuale. ^b Toate rezultatele din tabel sunt raportate cu Hedges g, folosind un model de efecte aleatorii, efectul pozitiv indică un scor mai mic la subiecții ADHD comparative cu controlul. ^c Valorile p din această coloană indică dacă diferența dintre ES-urile între subgrupuri este semnificativă (rezultatele semnificative sunt marcate în italic). ^d Valorile extreme au fost definite ca studii în care IC 95% s-a situat în afara IC 95% din ES combinat; (** Musser și colab., 2013; Tonhajzerova și colab., 2009; Ward și colab., 2015); ** numai subgrupul cu ADHD și un comportament pro-social adecvat a fost o valoare extremă. ^e Analizele de subgrup au fost efectuate utilizând un model de efecte mixte.* (Ward și colab., 2015) exclus.

3.1.3.3.3 Analizele de meta-regresie.

Analizele de meta-regresie au relevat o asociere pozitivă semnificativ statistică între ES și procentul de participanți de sex masculin din eșantionul cu ADHD (panta = 0.01, 95% CI 0.00 la 0.02, $p = 0.005$); ES-uri mai mari au fost înregistrate în studiile care au avut un eșantion care conținea un procent mai ridicat de subiecți de sex masculin. Asocierea semnificativ statistică s-a menținut după excluderea valorilor extreme. Nu au fost identificați alți moderatori semnificativi (de exemplu, anul publicării, vârsta medie a participanților din eșantionul cu ADHD, numărul de participanți din eșantionul cu ADHD, scorul total NOS).

3.1.3.4 Bias-ul de publicare

Inspecția vizuală a diagramei a evidențiat prezența unor dovezi pentru distorsiunea de publicare. Testul lui Egger a fost ne semnificativ (intercept: 1.95; 95% CI – 0.30-4.23; $p = 0.080$), însă fidelitatea acestuia a fost probabil afectată de numărul mic de studii. Vizualizarea diagramei cu conturul îmbunătățit, folosind procedura Duval și Tweedie (2000) a indicat o tendință semnificativă pentru distorsiunea de publicare; ajustarea diagramei pentru studiile lipsă ($n = 6$), a scăzut ES de la a g de 0.20 la un g ne semnificativ de -0.02 (95% CI -0.23 până la 0.19).

3.1.4 Discuții

Această meta-analiză a 13 studii publicate, a evidențiat valori scăzute ale parametrilor VRC mediată vagal la copii și adolescenții cu ADHD comparativ cu controlul, ca răspuns la sarcină specifică de laborator, proveniți din măsurători pe termen scurt, determinați funcție de timp și frecvență, fără tratament farmacologic în momentul testării. Deși ES agregat a fost mic, merită menționat faptul că această metaanaliză reprezintă prima sinteză cantitativă a unei game largi de rezultate inconsistente în ceea ce privește disfuncția autonomă la pacienții cu ADHD, vezi Rash & Aguirre-Camacho, (2012) pentru un review calitativ.

Singura metaanaliză (Koenig și colab., 2017) care a examinat CVC în ADHD, nu a evidențiat diferențe semnificative în HF-VRC între subiecții cu ADHD și control dar heterogenitatea și posibilele surse de heterogenitate nu au fost evaluate. În timp ce metaanaliza menționată anterior a evaluat parametrii VRC măsurată în stare de repaus, în studiul de față am selectat studiile care au raportat parametrii VRC măsurati în timpul unei sarcini specifice de laborator. Chiar dacă ambele metaanalize au vizat CVC indexat la nivel tonic, investigarea VRC ca răspuns la o sarcină specifică de laborator este importantă deoarece standardele actuale privind măsurarea și interpretarea VRC sugerează luarea în considerare a circumstanțelor specifice în care aceasta este determinată și a importanței VRC în timpul unui eveniment specific (Laborde și colab., 2017) pentru a înțelege mai bine mecanismele psihofiziologice care stau la baza patologiei. Investigarea VRC ca răspuns la o sarcină specifică de laborator ar putea surprinde mai bine o disfuncție a SNA asociată cu tulburarea, deoarece aceasta ar putea fi mai pronunțată în timpul unei sarcini solicitante.

Analizele de sensibilitate limitate la subgrupurile cu ADHD asociat cu o tulburare de externalizare au arătat un ES agregat moderat, ceea ce nu este surprinzător deoarece tulburările de conduită sunt ele însele asociate cu valori mai reduse ale HF-VRC determinate în stare de

repaus (Beauchaine și colab., 2008). În timp ce ES agregate pentru HF-VRC și RMSSD au relevat o activitate vagală redusă în ADHD, ES a devenit ne semnificativ pentru RMSSD, atunci când analiza a fost efectuată separat pentru fiecare parametru; acest rezultat s-ar putea datora tehnicilor de măsurare. Chiar dacă există o corelație mare între RMSSD și HF-VRC este recomandată utilizarea parametrilor mășurați în funcție de frecvență când se evaluează înregistrări pe termen scurt (Malik, 1996). Analiza de sensibilitate limitată la copiii care nu au urmat niciodată tratament farmacologic a evidențiat o ES agregată puțin mai mare și ne semnificativă. Faptul că analizele au fost limitate la un număr mic de studii și heterogenitatea între studii a fost ridicată ar putea explica lipsa de semnificație statistică. Deoarece există dovezi că medicația stimulantă ar putea determina normalizarea parametrilor VRC (Buchhorn și colab., 2012) este dificil să se stabilească dacă diferențele în VRC se datorează tulburării în sine și nu tratamentului farmacologic.

Am examinat posibili moderatori pentru a determina sursele de heterogenitate. Contrar studiilor individuale, am găsit dimensiuni mai mari ale efectelor în absența comorbidităților. Dintre tulburările psihice asociate cu ADHD, o varietate de tulburări precum tulburările de externalizare: CD/ODD (Beauchaine și colab., 2013, 2000; Beauchaine și colab., 2008) și tulburările de internalizare: tulburarea depresivă majoră (Koenig și colab., 2016), tulburările anxioase (Chalmers și colab., 2014) și tulburarea afectivă bipolară (Faurholt-Jepsen și colab., 2017) sunt asociate cu un tonus vagal redus. Conform cu rezultatele obținute anterior (Rash & Aguirre-Camacho, 2012), tipul de sarcină a fost un moderator semnificativ statistic. Cea mai mare dimensiune a efectului agregat a fost înregistrată în studiile care au folosit o sarcină bazată pe activitatea fizică. Având în vedere că VRC reflectă activitatea sistemului nervos simpatic și parasimpatic mișcarea afectează imediat VRC deoarece ambele sisteme sunt implicate în răspunsul organismului la schimbările din mediul ambient (Laborde și colab., 2017). ES divergente au fost înregistrate în cadrul studiilor care au folosit o sarcină de atenție, respectiv o sarcină de reglare emoțională; acest lucru nu este surprinzător, întrucât valori crescute ale CVC în stare de repaus au fost asociate pozitiv cu optimizarea capacității de menținere a atenției (Suess și colab., 1994) și a reglării emoționale (Appelhans & Luecken, 2006). Cu toate acestea, acest rezultat se bazează pe un număr mic de studii, deci ar trebui interpretat cu prudență. În studiile care nu au evaluat frecvența respiratorie ES agregat a fost semnificativ mai mare decât studiile care au evaluat frecvența respiratorie. Deoarece parametrii respiratori pot influența relația dintre HF-VRC și CVC, monitorizarea respirației și controlul respirației în timpul înregistrărilor au fost propuse (Grossman & Taylor, 2007); cu toate acestea, importanța monitorizării respirației este încă controversată. Niciunul dintre studiile incluse nu a controlat rezultatele pentru efectul frecvenței respiratorii. A existat o asociere pozitivă între procentul de subiecți de gen masculin din eșantionul cu ADHD și ES, care ar putea fi explicată prin diferențele în activitatea vagală în funcție de gen (Koenig și Thayer, 2016); fetele prezintă VRC mediate vagal mai scăzută comparativ cu băieții, în timpul adolescenței (Koenig și colab., 2017). Aceste rezultatele ar trebui interpretate cu prudență deoarece procentul de băieți a fost mai mare în majoritatea eșantioanelor. În concluzie, meta-analiza actuală reprezintă prima sinteză

cantitativă care evaluează CVC în ADHD ca răspuns la o sarcină specifică de laborator și are implicații importante pentru înțelegerea tabloului clinic mixt, cu trăsături cognitive, afective, comportamentale și fiziologice asociate cu tulburarea. Rezultatele obținute nu sunt suficiente pentru a stabili valoarea VRC ca un marker fiziologic al tulburării: copii și adolescenți cu ADHD prezintă valori mai reduse ale VRC mediată vagal măsurată în timpul unei sarcini, comparativ cu controlul, dar ES-urile au fost mici și rolul confundant al medicației nu a putut fi exclus în totalitate.

3.2 Studiul 2: Structura factorială și invarianța de măsurare în funcție de vârstă, gen și statusul clinic a Chestionarului de screening pentru tulburările emoționale de tip anxios la copii, într-un eșantion din populația românească de 9-16 ani

3.2.1 Introducere

Cu o prevalență de până la 33.7%, conform unor studii epidemiologice recente (Bandelow și Michaelis, 2015), tulburările de anxietate reprezintă una dintre cele mai invalidante condiții psihopatologice în rândul copiilor și adolescenților. Ratele scăzute de diagnostic, combinate cu o prevalență ridicată a problemelor de anxietate, au condus la o nevoie stringentă de a detecta anxietatea în etapele sale incipiente, astfel încât să poată fi asigurată o intervenție adecvată. Cu toate acestea realizarea acestui scop se bazează pe disponibilitatea instrumentelor cu proprietăți psihometrice solide. Chestionarul de screening pentru tulburările emoționale de tip anxios la copii (SCARED-C/P; Birmaher și colab., 1997), versiunea pentru copil și părinte, este un instrument frecvent utilizat pentru a evalua simptomele anxioase la copii și adolescenți.

Analiza factorială exploratorie din studiile inițiale de validare (Birmaher și colab., 1997; Birmaher și colab., 1999), a relevat o structură cu cinci factori care reflectă clasificarea DSM-IV a tulburărilor de anxietate: anxietate generalizată (GA), tulburare de panică/somatică (PD), fobie socială (SocP), anxietate de separare (SepA) și fobia școlară (SchP). Structura cu cinci factori a fost în mare parte reprodusă (de exemplu, Hale și colab., 2005; Su și colab., 2008); dar literatura existentă sugerează că structura factorială ar putea varia în funcție de țară, cultură și etnie (Hale și colab., 2011).

Versiunea inițială a SCARED s-a dovedit a fi un instrument fidel pentru detectarea tulburărilor de anxietate la tineri cu proprietăți psihometrice bune pentru copii și adolescenți provenind din culturi multiple (Hale și colab., 2011). Meta-analizele privind coeficienții alfa cu date provenite din eșantioane diverse din punct de vedere cultural au evidențiat o consistență internă excelentă pentru scorul total, atât pentru versiunea cu 38 itemi ($\alpha = 0.91$), cât și pentru versiunea cu 41 itemi ($\alpha = 0.91$) a scalei (Hale și colab., 2011). Cu toate acestea, studiile existente privind proprietățile psihometrice ale SCARED au fost efectuate pe eșantioane provenite din culturi individualiste (de exemplu, SUA, Germania) și, într-un grad mai mic, pe eșantioane provenite din culturi colectiviste (de exemplu, China).

Deși SCARED a fost intens utilizat în ultimele două decenii într-o varietate de culturi și populații (de exemplu, în comunitate, populație clinică, bărbați, femei), literatura existentă tinde să presupună implicit că instrumentul funcționează în același mod între diverse grupuri populaționale. Constructul “anxietate” poate diferi între grupuri, fiecare grup conceptualizând-o diferit și folosind simptome diferite pentru a descrie acesteia (Dirks et al., 2014). În ciuda posibilității de non-invarianță a măsurării, puține studii au testat sistematic acest lucru prin teste formale de invarianță a măsurătorilor; dacă MI nu este dovedită, există dovezi că acest construct are o structură sau o semnificație diferită în grupuri diferite, în consecință nu ar fi recomandat să se compare media factorilor latenți între grupuri (Skriner & Chu, 2014).

Prin urmare, acest studiu a examinat consistența internă, validitatea constructului și structura factorială, precum și invarianța de măsurare în diferite grupuri, pentru versiunea în limba română cu 41 itemi a chestionarului (Birmaher și colab. , 1999), atât versiunea pentru părinte și cât și cea pentru copil.

3.2.2 Metode

Eșantionul a inclus 1106 adolescenți (44.9% băieți și 55.1% fete) și părinții acestora (mame = 91,5%). Vârsta copiilor a variat între 9 și 16 ani ($M = 13$; $SD = 1.51$). Două grupe de vârstă au fost reprezentate în eșantion: copiii (9-13 ani, $N = 203$) și adolescenți (14-18 ani, $N = 820$). Criteriile de excludere au fost minime și au inclus prezența unei dizabilități intelectuale, părinți sau tineri care nu puteau comunica sau scrie în limba română. Eșantionul a fost alcătuit din populație non-clinică (90,1%) și populație clinică. Eșantionul non-clinic ($n = 1007$) a fost recrutat din mai multe școli românești. Eșantionul clinic a constat din 99 pacienți ai unei clinici de psihiatrie pediatrică din România.

SCARED, versiunea pentru părinte și versiunea pentru copil (Birmaher și colab., 1999), este un instrument cu 41 de itemi conceput pentru a detecta tulburările de anxietate. Respondenții trebuie să noteze frecvența fiecărui simptom pe o scară de trei puncte: 0 (aproape niciodată), 1 (uneori) sau 2 (adesea). Scorul total se obține prin însumarea valorilor tuturor itemilor. În plus, pot fi calculate cinci scoruri pentru fiecare subscală: PD (13 itemi; interval de scorare, 0-26), GAD (nouă itemi; interval de scorare, 0-18), SeA (opt itemi; interval de scorare, 0-16), SocP (șapte itemi; interval de scorare, 0-14) și SchP (patru itemi; interval de scorare, 0-8). În studiul de față Cronbach alfa a fost de 0.92 pentru SCARED-P și 0.89 pentru SCARED-C.

3.2.2.1 Analize statistice

Analizele statistice preliminare au fost realizate folosind soft-ul IBM SPSS Statistics 23 (IBM Corp., Chicago, IL). Mplus (Muthen & Muthen, 1998; versiunea 8.11) a fost utilizat pentru efectuarea analizei factoriale confirmatorii (CFA) și a analizei confirmatorii factorială multi-grup (MG-CFA). Toate CFA au utilizat un estimator mediu ponderat cu cel mai mic pătrat ajustat pentru varianță (WLSMV), așa cum este recomandat pentru itemi de tip categorial cu o distribuție asimetrică (Finney și DiStefano, 2013). Potrivirea modelului a fost evaluată utilizând: chi-pătrat (χ^2), eroarea de apropiere a rădăcinii medii (RMSEA), indicele comparativ de potrivire (CFI), conform interpretării standard a indicilor de potrivire, un χ^2 statistic nesemnificativ (Carmines & McIver, 1983), valorile CFI și TLI acceptabile dacă $\geq .90$ și un RMSEA $\leq .06$ (Hu și Bentler, 1999).

MG-CFA a fost utilizată pentru a investiga invarianța de măsurare în funcție de gen, vârstă și statusul clinic. Potrivit recomandărilor actuale (Meredith, 1993), testarea invarianței a fost evaluată la patru niveluri (invarianță factorială configurală, slabă, puternică și strictă) utilizând modele de tip cuib din ce în ce mai stricte. A fost utilizată o abordare directă bazată pe impunerea secvențială a unor constrângeri (Dimitrov, 2010); analiza de invarianță a început cu un model fără constrângeri ulterior modelului i s-au adăugat un set de constrângeri referitoare la egalitatea între parametrii. Conform recomandărilor (Chen, 2007), invarianța de măsurare în funcție de gen, vârstă și status clinic s-a bazat pe examinarea modificărilor relative (Δ) în valorile

indicilor de potrivire independenți de mărimea eșantionului (de exemplu, CFI și RMSEA) și testele de diferență chi-pătrat. Mai specific, un rezultat ne semnificativ al testului de diferență chi-pătrat, o scădere a CFI mai mică de -010 (Cheung & Rensvold, 2002) și o creștere a RMSEA mai mică de 0,015 (Chen, 2007) au fost utilizate ca și criterii de invarianță. Dacă invarianța de măsurare a fost evidențiată ulterior s-au comparat mediile factorilor latenți între grupuri. Pentru a evalua diferența medie între factori latenți am folosit valoarea raportului critic (CR).

Corelațiile dintre SCARED, PSWQ-C/P, SAS-A, SPAI-C, CATS, PANAS, YSR și CBCL au fost realizate folosind corelația Pearson. Coeficienții Cronbach alfa au fost calculați pentru a evalua fidelitatea fiecărui factor, precum și pentru scorul total al chestionarului.

3.2.3 Rezultate

3.2.3.1 Statistică descriptivă și consistență internă

Cronbach alfa pentru scorul total a fost 0.92 în versiunea pentru copil și 0.89 în versiunea pentru părinte. În general, Cronbach alfa pentru toate subscalele SCARED-C a variat între 0.64 la 0.83. Cronbach' α în versiunea pentru părinte a variat între 0.57 până la 0.78.

3.2.3.2 Corelațiile părinte copil

Scorurile totale ale versiunii pentru copil și a celei pentru părinte au fost moderat corelate (Cohen, 1988; 1992), cu un $r = 0.40$, $p < 0.001$. Pentru fiecare factor, corelația interevaluatori a fost moderată, variind de la 0.32 pentru fobia socială până la 0.40 pentru anxietatea de separare, toate semnificativ statistic, $p < 0.001$.

3.2.3.3 Structura factorială

Am examinat modelul original, propus de Birmaher (1999), în care toți itemii încarcă pe cinci variabile latente, mai precis, (1) anxietate generalizată; (2) tulburare de panică/somatică; (3) anxietate de separare; (4) fobie școlară; și (5) fobia socială. Modelul cu 5 factori a relevat o bună potrivire a datelor pentru versiunea pentru copil a SCARED, așa cum este indicat de valorile CFI, $TLI \geq 0.90$ și un $RMSEA \leq 0.06$. Modelul a avut potrivire aproximativă a datelor, în versiunea pentru părinte; prezentând o potrivire adecvată doar conform $RMSEA (< 0.06)$, indicatorii de potrivire CFI și TLI au fost sub valorile limită recomandate.

Încărcările factoriale au fost acceptabile pentru toți itemii; cu valori de cel puțin 0.40 (Osborne, 2008), cu excepția articolului 29 (0.34 respectiv 0.30). Încărcările itemilor pe cei cinci factori au fost în concordanță cu cele identificate în versiunea originală a scalei.

3.2.3.4 Invarianța de măsurare

Pentru a examina invarianța de măsurare a modelului în funcție de vârstă, gen și status clinic, am folosit MG-CFA. În primul rând, modelul cu 5 factori a fost evaluat separat, pentru versiunea pentru copil și cea pentru părinte. Pentru versiunea pentru copil modelul a relevat o potrivire acceptabilă. Ulterior am verificat măsura în care modelul cu cinci factori a fost reprodus în tipurile de populație (băieți și fete; ≤ 13 ani și > 13 ani; populație non-clinică și clinică). Indicii de potrivire au indicat o potrivire acceptabilă a modelului în toate grupurile: CFI și TLI au variat între 0.90 și 0.95, iar RMSEA a fost sub 0.06. Modelul fără constrângeri de invarianță a oferit o potrivire bună a datelor, sugerând că o structură similară a factorilor a fost prezentă în toate grupurile (băieți vs fete; ≤ 13 ani vs > 13 ani; populație non-clinică vs populație clinică),

evidențiind astfel invarianța configurală. La adăugarea constrângerilor de egalitate pentru încărcările factoriale între grupuri potrivirea modelului nu a diminuat semnificativ. Deși unele valori $\Delta\chi^2$ au fost semnificative statistic, valorile $\Delta RMSEA$ și ΔCFI au indicat în mod clar invarianța metrică în funcție de vârstă ($\Delta\chi^2 (36) = 66.38$; $p < .05$, $\Delta RMSEA \leq 0.015$, $\Delta CFI \leq 0.010$), gen ($\Delta\chi^2 (36) = 49.81$; $p > 0.05$, $\Delta RMSEA \leq 0.015$, $\Delta CFI \leq 0.010$) și statusul clinic ($\Delta\chi^2 (36) = 45.84$; $p < 0.05$, $\Delta RMSEA \leq 0.015$, $\Delta CFI \leq 0.010$). Ulterior au fost adăugate constrângeri de egalitate pentru pragurile itemilor între grupuri. Compararea modelului de invarianță metrică cu cel invarianță scalară a evidențiat invarianța scalară în funcție de vârstă ($\Delta\chi^2 (77) = 263.03$; $p < 0.05$, $\Delta RMSEA \leq 0.015$, $\Delta CFI \leq 0.010$), gen ($\Delta\chi^2 (77) = 114.76$; $p < 0.05$, $\Delta RMSEA \leq 0.015$, $\Delta CFI \leq 0.010$) și statusul clinic ($\Delta\chi^2 (77) = 208.39$; $p < 0.05$, $\Delta RMSEA \leq 0.015$, $\Delta CFI \leq .010$). Am continuat apoi cu includerea constrângerilor privind egalitatea reziduurilor itemilor între grupuri. Invarianța de măsurare strictă în funcție de vârstă ($\Delta\chi^2 (41) = 81.52$; $p < .05$, $\Delta RMSEA \leq 0.015$, $\Delta CFI \leq 0.010$), gen ($\Delta\chi^2 (41) = 60.012$; $p < 0.05$, $\Delta RMSEA \leq 0.015$, $\Delta CFI \leq 0.010$) și statusul clinic ($\Delta\chi^2 (41) = 66.71$; $p < 0.05$, $\Delta RMSEA \leq 0.015$, $\Delta CFI \leq 0.010$) a fost evidențiată de modificările în valorile indicilor de potrivire ai modelului de invarianță scalară și a celui invarianță strictă.

Rezultatele examinării IM în funcție de vârstă și gen, a versiunii pentru părinte a chestionarului au fost similare. Patru niveluri secvențiale de invarianță au fost testate, care corespund celor patru condiții de invarianță configurală, metrică, scalară și reziduală. Schimbările în valorile indicilor de potrivire de la modelul de invarianță configurală la cel de invarianță metrică au furnizat dovezi ale invarianței metrice în funcție de vârstă și gen. De asemenea, am găsit dovezi ale invarianței scalare și stricte; evidențiate prin modificările valorilor CFI și RMSEA la fiecare nivel de invarianță.

3.2.3.5 Diferențe în media factorilor latenți

Deoarece invarianța de măsurare la nivel scalar a fost evidențiată, am testat diferența între mediile factorilor latenți în funcție de vârstă și sex pentru ambele versiuni ale chestionarului și funcție de statutul clinic pentru versiunea pentru copil. Pentru SCARED-C, comparația între mediile factorilor latenți a evidențiat diferențe semnificative între genuri pentru următorii factori: PD (0.28 ± 0.07 , CR = 4.07, $p < 0.001$, $d = 0.423$); GA (0.33 ± 0.07 , CR = 4.63, $p < 0.001$, $d = 0.43$); SeA (0.28 ± 0.07 , CR = 3.88, $p < 0.001$, $d = 0.377$), SocP (0.20 ± 0.07 , CR = 2.79, $p = 0.005$, $d = 0.371$). Deoarece media latentă a băieților a fost fixată la 0 (utilizată ca referință), rezultatele obținute au indicat faptul că fetele au prezentat un nivel mai ridicat de PD, GA, SeA și SocP. În ceea ce privește diferențele în funcție de vârstă, am identificat diferențe semnificativ statistice între mediile factorilor latenți pentru următorii factori: SchP (0.50 ± 0.14 , CR = 3.42, $p = 0.001$, $d = 0.614$), GA (0.25 ± 0.09 , CR = 2.72, $p = 0.006$, $d = 0.31$) și SeA (-0.35 ± 0.11 , CR = -3.00, $p = 0.003$, $d = 0.429$). Copiii cu vârste cuprinse între 13 și 16 ani au prezentat un nivel mai ridicat de SchP și GA, în timp ce copiii cu vârste cuprinse între 9 și 12 ani au prezentat un nivel mai ridicat de SeA. Compararea diferențelor între mediile factorilor latenți în funcție de statutul clinic, cu media latentă utilizată ca referință (setată la zero) pentru eșantionul non-clinic, a indicat diferențe semnificative pentru următorii factori: PD (0.94 ± 0.13 , CR = 6.86, $p < 0.001$, d

= 1.428), GA (0.89 ± 0.12 , CR = 6.99, $p < 0.001$, $d = 1.177$), SeA (1.04 ± 0.15 , CR = 6.75, $p < 0.001$, $d = 1.569$), SocP (0.90 ± 0.11 , CR = 7.56, $p < 0.001$, $d =$), SchP (0.92 ± 0.16 , CR = 5.65, $p < 0.001$, $d = 1.265$). Eșantionul clinic a prezentat un nivel mai ridicat de PD, GA, SeA, SocP și SchP comparativ cu eșantionul non-clinic.

Pentru SCARED-P, comparativ cu băieții, fetele au prezentat scoruri mai mari la următoarele subscale: GA (0.19 ± 0.09 , CR = 2.02, $p = 0.043$, $d = 0.245$) și SeA ($30 \pm .12$, CR = 2.43, $p = 0.015$, $d = 0.509$). În plus, copiii de 9-12 ani au avut scoruri mai mici decât copiii de 13-16 ani pentru următorii factori latenți: GA (-0.38 ± 0.14 , CR = -2.57, $p = 0.010$, $d = 0.431$), SeA (-0.49 ± 0.17 , CR = -2.78, $p = 0.005$, $d = 0.824$).

3.2.3.6 Validitate convergentă și divergentă

Validitatea convergentă a fost evidențiată prin intermediul corelațiilor pozitive semnificative statistic între scorul total al SCARED-C, cu subscale de anxietate/depresie a YSR ($r = 0.63$, $p < 0.001$) și însingurare/depresie ($r = 0.53$, $p < 0.001$); după cum era de așteptat, s-au înregistrat corelații mai mici cu subscalele comportament de încălcare a regulilor ($r = 0.11$, $p < 0.001$) și comportament agresiv ($r = 0.29$, $p < 0.001$) a YSR. Au fost evidențiate corelații pozitive semnificative statistic între scorul total SCARED-C și PSWQ-C ($r = 0.57$, $p < 0.001$), SAS-A ($r = 0.62$, $p < 0.001$), CATS-scala gânduri negative ($r = 0.51$, $p < 0.001$), susținând validitatea convergentă a chestionarului. În schimb, corelațiile negative au fost înregistrate cu scala CATS-gânduri pozitive ($r = -0.15$, $p < 0.001$).

Corelații semnificativ statistice între scorul total al SCARED-P și PSWQ-C ($r = 0.25$, $p < 0.001$) și SAS-P ($r = 0.49$, $p < 0.001$) au fost evidențiate. Așa cum era de așteptat, corelațiile dintre scorul total SCARED-P și subscalele CBCL pentru comportament de încălcare a regulilor ($r = 0.23$, $p < 0.001$) și comportament agresiv ($r = 0.42$, $p < 0.001$) au fost mai mici comparativ corelațiile cu scorurile subscalelor anxietate/depresie ($r = 0.47$, $p < 0.001$) și însingurare/depresie ($r = 0.43$, $p < 0.001$).

3.2.4 Discuții și concluzii

Rezultatele studiului de față susțin soluția originală cu cinci factori a SCARED propusă de Birmaher (1999). Modelul a oferit o potrivire excelentă a datelor pentru versiunea pentru copil și o potrivire aproximativă a datelor pentru versiunea pentru părinte a chestionarului; sugerând că părinții copiilor cu anxietate, din culturi de tip colectivist, precum România, ar putea răspunde diferit la itemii scalei comparativ cu cei din țările individualiste în care scala a fost dezvoltată inițial.

Ambele versiuni SCARED-C/P au demonstrat o consistență internă moderată până la mare, majoritatea subscalelor atingând niveluri acceptabile; cu excepția SeA și SchP. Probleme similare cu factorii de SeA și SchP au fost raportate anterior (Hariz și colab., 2013; Su și colab., 2008); sugerând că itemii acestor subscale ar trebui rafinați în studiile viitoare. Versiunile SCARED-C/P au demonstrat o validitate convergentă adecvată atât în versiunea pentru părinte (subscaele CBCL pentru anxietate/depresie și însingurare/depresie), cât și în versiunea pentru copil (subscaele YSR pentru probleme de anxietate/depresie și însingurare/depresie) a

simptomelor de anxietate, în concordanță cu rezultatele anterior descrise în literatură (Essau și colab., 2002; Monga și colab., 2000; Su și colab., 2008). Validitatea divergentă a fost susținută de o corelație semnificativ statistic slabă cu scorurile scalei CATS-gânduri pozitive pentru SCARED-C și cu subscalele YSR și CBCL pentru comportament de încălcare a regulilor și comportament agresiv pentru SCARED-C/P.

Rezultatele actuale au evidențiat invarianța strictă în funcție de vârstă pentru SCARED-C/P, versiunea cu 41 de itemi într-un eșantion mare de tineri. Această echivalență de vârstă înseamnă că tinerii au folosit acest instrument în moduri similare, iar diferențele între grupuri în ceea ce privește mediile factorii latenți pot fi interpretate fără echivoc. În al doilea rând, a fost demonstrată MI strictă în funcție de gen; băieții nu par să interpreteze itemii SCARED diferit de fete, ceea ce sugerează că mediile celor cinci factori latenți (panică/somatică, anxietate de separare, anxietate generalizată, fobie socială și fobie școlară) pot fi comparate cu acuratețe între fete și băieți. În ceea ce privește MI în funcție de statusul clinic, rezultatele studiului de față au arătat că eșantionul non-clinic și eșantionul clinic au prezentat interpretări similare ale itemilor SCARED-C, indiferent de statusul clinic. Aceste rezultate susțin și extind rezultatele existente în literatură privind invarianța de măsurare a SCARED-C/P în funcție de vârstă (Behrens și colab., 2019), de tipul de informator (Dirks și colab., 2014) și multi-etnică (Skriner & Chu, 2014). În plus, a fost evidențiată MI strictă în funcție de gen și statusul clinic.

În concluzie, studiul de față oferă suport pentru validitatea de construct și fidelitatea SCARED, sprijinind astfel utilitatea sa ca un instrument de screening fidel pentru simptomele de anxietate. Rezultatele studiului susțin soluția cu cinci factori pentru copii și adolescenții din România și invarianța de măsurare a instrumentului în funcție de sex, vârstă și statusul clinic.

3.3 Studiul 3: Explorarea funcționării sistemului nervos autonom prin intermediul analizei controlului vagal cardiac la trei niveluri de control: în stare de repaus, ca reactivitate la o sarcină specifică și în perioada de recuperare²

3.3.1 Introducere

ADHD este una dintre cele mai frecvente tulburări de neurodezvoltare cu o serie de consecințe care se extind până la maturitate (Abecassis și colab., 2017), reprezentând astfel o problemă semnificativă de sănătate publică (Mahone și Denckla, 2017). Aproximativ 25% dintre copiii cu ADHD au de asemenea una sau mai multe tulburări de anxietate comorbidă (Tannock și colab., 1995) și conform unor studii recente, comorbiditatea dintre ADHD și tulburările de anxietate ar putea modifica tabloul clinic și răspunsul la tratament (Pliszka, 2019; Reimherr și colab., 2017). Prin urmare, o serie de autori au sugerat că asocierea dintre ADHD și o tulburare de anxietate comorbidă ar putea reprezenta un „subtip” clinic distinct de ADHD (Pliszka, 1989; Pliszka, 2019), însă puține studii au investigat procesele biologice implicate în etiopatogeneza tulburării. Studiile recente s-au axat în special pe identificarea variației în manifestările comportamentale, de obicei cuantificate ca diferențe în caracteristicile clinice, în performanța în cadrul unor sarcini specifice de laborator sau în răspunsul la tratament.

Studii recente au arătat că ADHD este asociat cu disfuncția SNA, o stare generală de hipoexcitație caracterizată prin funcționarea deficitară a SNA în stare de repaus și afectarea răspunsului vagal la o sarcină specifică, pentru o sinteză calitativă a acestor rezultate vezi Bellato și colab. (2020). Aceste rezultate sunt în concordanță cu rezultatele unei metaanalize recente care a evidențiat o activitate vagală scăzută în timpul unei sarcini specifice de laborator la copii și adolescenții cu ADHD comparativ cu controlul (Robe și colab., 2019). Tulburările de anxietate sunt de asemenea asociate cu afectarea activității vagale și o VRC scăzută (Chalmers și colab., 2014). Mai mult, potrivit modelului biologic anxietatea a fost asociată cu labilitatea excesivă și hiperactivitatea SNA (Friedman & Thayer, 1998); conform acestei ipoteze un SNA instabil și hiperreactiv determină izbucniri episodice de anxietate spontană (de exemplu, atacuri de panică) sau o hipersensibilitate la stimuli anxiogeni.

Obiectivul principal al acestui studiu a fost să investigheze răspunsul în dinamică a SNA prin intermediul analizei controlului vagal cardiac la trei niveluri de control: în stare de repaus, ca reactivitate la o sarcină specifică și în perioada de recuperare care a urmat sarcinii, la copii și adolescenții cu ADHD.

Al doilea obiectiv al studiului a fost concentrat pe identificarea unor posibile diferențe în funcționarea SNA la copiii cu ADHD cu și fără o tulburare de anxietate comorbidă. Studiile anterioare au evidențiat asocierea dintre tulburările de externalizare, precum agresivitatea, hiperactivitatea și inatenția cu un model de disfuncție autonomă caracterizat prin hipoexcitația SNS în stare de repaus și o reactivitate vagală scăzută ca răspuns la un stimul specific (Graziano

² Acest studiu a fost publicat: Robe, A., Păsărelu, C. R., & Dobrean, A. (2021). Exploring autonomic regulation in children with ADHD with and without comorbid anxiety disorder through three systematic levels of cardiac vagal control analysis: Rest, reactivity, and recovery. *Psychophysiology*, e13850. <https://doi.org/10.1111/psyp.13850>

& Derefinko, 2013). Conform modelului biologic, anxietatea în formele sale fazice, tonice și patologice este asociată cu un răspuns inadecvat al SNA caracterizat prin hipereactivitate simpatică și hiporeactivitate parasimpatică (van Lang și colab., 2007).

Al treilea obiectiv al acestui studiu a constat în investigarea „flexibilității vagale”, controlând în același timp pentru o serie de variabile confundante (de exemplu, vârstă, gen, IMC, WHR). Am operaționalizat termenul ca o diferență între activarea vagală în două tipuri de situații specifice (repaus vs. reactivitate), adică un tonus vagal mai ridicat în repaus și o reactivitate vagală mai mare în timpul sarcinii cognitive (Muhtadie și colab., 2015).

În concluzie am formulat următoarele ipoteze:

H1: valori mai reduse ale HF-VRC în timpul sarcinii de atenție comparativ cu valorile HF-VRC în starea de repaus și o valoare mai mare a HF-VRC în perioada de recuperare post-sarcină comparativ cu valoarea HF-VRC în timpul sarcinii. Mai exact, ne-am așteptat la un efect semnificativ al condiției experimentale pentru parametrii HF-VRC, conform unui model adaptativ de răspuns al SNA la condițiile experimentale (ipoteza 1);

H2: un scor negativ pentru reactivitatea vagală (VRC determinată la nivel fazic) calculată ca diferența între valorile parametrilor VRC în timpul sarcinii respectiv în timpul stării de repaus (sarcină – stare de repaus), care ar reflecta o activitate parasimpatică diminuată a SNA în timpul sarcinii solicitante din punct de vedere cognitiv și un scor pozitiv pentru recuperarea vagală (post-sarcină – sarcină), care ar reflecta restaurarea dominanței parasimpatice o dată cu dispariția provocării cognitive (ipoteza 2);

H3: un nivel mai mare al HF-VRC în stare de repaus, indexat la nivel tonic, va fi asociat cu o reactivitate mai mare a HF-VRC în timpul sarcinii de atenție (ipoteza 3) și

H4: copiii cu ADHD și o tulburare de anxietate comorbidă vor prezenta o diminuare marcată a activității parasimpatice în timpul sarcinii, urmată de dificultăți reinstalarea dominanței vagale atunci când provocarea s-a încheiat (ipoteza 4a), în raport cu (e) cu copiii numai cu ADHD, care vor prezenta diminuarea semnificativă a activității parasimpatice ca răspuns la provocarea cognitivă, însă de o intensitate mai scăzută, urmată de un proces adaptativ de recuperare ulterior (ipoteza 4b).

3.3.2 Metode

3.3.2.1 Participanți

Participanții cu vârsta cuprinsă între 6-15 ani au fost recrutați dintr-o unitate ambulatorie de psihiatrie pediatrică. Instituția oferă servicii specifice copiilor și adolescenților inclusiv evaluări diagnostice, tratament farmacologic și terapii individuale și de grup. Cincizeci de tineri (M age = 9.38, SD = 2.31, 78% băieți) au fost incluși în eșantionul final. Criteriile de eligibilitate ale participanților au fost: diagnostic clinic confirmat de ADHD cu sau fără o tulburare de anxietate comorbidă, capacitatea de a vorbi fluent în limba română și capacitatea intelectuală normală. Participanții nu au primit nicio compensație financiară pentru participarea în acest studiu.

3.3.2.2 Măsurători

3.3.2.2.1 Măsurători comportamentale

Chestionarul de screening pentru tulburările emoționale de tip anxios la copii (SCARED-P; Birmaher et al., 1999), versiunea pentru părinte, a fost folosit pentru a obține evaluări ale simptomelor de anxietate ale copiilor.

ADHD-Rating Scale-IV, versiunea pentru acasă (ADHD-RS; DuPaul et al., 1998) a fost utilizată pentru a determina frecvența zilnică a simptomelor de tip neatenție sau hiperactivitate/impulsivitate ale copiilor în ultimele 6 luni.

Child Behavioral Checklist pentru vârstele 6-18 ani (CBCL; Achenbach & Rescorla, 2004) a fost folosit pentru a evalua problemele comportamentale și emoționale ale copiilor în ultimele 6 luni. Două dintre cele șase scale orientate-DSM au fost utilizate în studiul de față, mai precis: scala probleme de anxietate (6 itemi) și probleme ADHD (7 itemi).

3.3.2.2.2 Evaluarea neurocognitivă

Participanții au fost supuși testării neurocognitive standardizate a atenției selective și a capacității de concentrare cu testul d2 (Oswald și colab., 1997). Indicatorul de performanță capacitate de concentrare (CC) a fost utilizat în analiza statistică, deoarece nu este afectat de tendințe particulare de răspuns precum marcarea tuturor literelor sau omiterea unor secțiuni aleatorii din cadrul testului.

3.3.2.2.3 Măsurători fiziologice

VRC a fost măsurată continuu în cadrul protocolului experimental, care a inclus trei perioade succesive: în stare de repaus, în timpul solicitării cognitive (sarcină de atenție susținută și selectivă) și perioada post-sarcină (recuperare), în poziție șezândă. Participanții au fost rugați să păstreze aceeași poziție fără să vorbească în timpul înregistrării pentru a minimiza apariția artefactelor de mișcare. Participanții au fost instruiți să respire spontan, având în vedere că respirația la un ritm specific ar putea masca unele oscilații ale tonusului vagal (Thayer și colab., 2011).

Valorile HF-VRC au fost calculate ca valoarea medie a parametrilor înregistrați în fiecare din cele trei condiții experimentale cu durată de 5 minute: în stare de repaus, în timpul sarcinii de atenție și în perioada de recuperare post-sarcină, rezultând astfel trei parametri VRC determinați la nivel tonic. În plus, au fost calculați doi parametri VRC determinați la nivel fazic: reactivitatea (Δ HF-HRV1) și recuperarea (Δ HF-HRV2). Reactivitatea a fost determinată ca diferența între valoarea VRC din starea de repaus și valoarea VRC din timpul sarcini solicitante cognitiv, estimată ca (sarcină – starea de repaus). Recuperarea a fost reprezentată de diferența între valoarea VRC măsurată în timpul sarcinii și cea din perioada de recuperare post-sarcină, estimată ca (post-sarcină – sarcină).

3.3.2.3 Procedură

Procedura experimentală a durat aproximativ o jumătate de oră și a constat în trei perioade succesive: o înregistrare de bază urmată de o sarcină de atenție susținută și în cele din urmă, o perioadă de recuperare post-sarcină. În conformitate cu recomandările Task Force

(Malik, 1996), am ales un interval de timp de 5 minute pentru fiecare perioadă de înregistrare, deoarece aceasta este considerată standardul de aur pentru înregistrările pe termen scurt.

3.3.2.4 Analiză statistică

Analizele statistice au fost efectuate folosind soft-ul IBM SPSS Statistics 23 (IBM Corp., Chicago, IL). Analize mixte de covarianță între măsurători repetate (ANCOVA), cu un factor inter-subiecți (de exemplu, comorbiditatea: cu și fără o tulburare de anxietate comorbidă) și un factor intra-subiect (de exemplu, condiția: stare de repaus, sarcină și post-sarcină), controlând pentru genul subiecților, au fost efectuate pentru a investiga modelul de răspuns SNA al participanților în fiecare dintre cele trei condiții experimentale. Am realizat corelații bivariate Pearson pentru a testa ipoteza privind relația dintre valoarea parametrilor VRC în stare de repaus și reactivitate.

3.3.3 Rezultate

3.3.3.1 Caracteristici demografice

Un număr total de 50 de participanți cu ADHD au fost incluși în studiul de față. Dintre participanții incluși, 29 au avut un diagnostic primar de ADHD, în timp ce 21 au avut un diagnostic de ADHD asociat cu o tulburare de anxietate comorbidă. Vârsta copiilor a variat între 6 și 15 ani ($M = 9.38$; $SD = 2.31$). Treizeci și șapte de copii nu primiseră niciodată tratament farmacologic până în momentul testării, 8 urmau tratament farmacologic psihotrop specific de tip non-stimulant și cinci urmau tratament farmacologic cu medicație de tip stimulant. Copiilor cărora urmau tratament farmacologic cu medicație stimulantă li s-a solicitat sistarea tratamentului farmacologic pe o perioadă de 24 de ore înainte de testare.

3.3.3.2 Diferențe între parametrii VRC

Analiza de covarianță ANCOVA, 2 (Comorbiditate) X 3 (Condiție) cu măsurători repetate, cu un factor inter-subiecți: Comorbiditate (Anxietate absentă vs prezentă) și un factor intra-subiect: Condiție (condiție experimentală: stare de repaus, sarcină, post-sarcină), controlând pentru gen, a evaluat efectul anxietății comorbide asupra funcționării autonome. Analiza a evidențiat absența unui efect semnificativ al Comorbidității, $F(1, 43) = 0.01$, $p = 0.886$, $\eta^2 < 0.001$ asupra HF-VRC; absența unui efect semnificativ al genului, $F(1, 43) = 0.82$, $p = 0.370$, $\eta^2 = 0.019$ asupra măsurilor HF-VRC. Nu a fost identificat un efect semnificativ al interacțiunii dintre condiție și gen, $V = 0.01$, $F(2, 42) = 0.24$, $p = 0.786$, $\eta^2 = 0.001$ asupra măsurilor fiziologice. De asemenea, rezultatele au evidențiat un efect semnificativ statistic mare al condiției asupra HF-VRC, $V = 0.24$, $F(2, 42) = 6.73$, $p = 0.003$, $\eta^2 = 0.243$ controlând pentru efectul genului, care indică o schimbare semnificativă în valorile HF-VRC între condițiile experimentale în concordanță cu ipoteza propusă (H1). Comparațiile post-hoc intra-grup au evidențiat o scădere semnificativă a HF-VRC determinată în stare de repaus și HF-VRC măsurată în timpul sarcinii de atenție susținută: $M(\text{sarcină} - \text{stare de repaus}) = -5.97$, $p = 0.004$; deci un scor negativ al reactivității. HF-VRC a continuat să scadă ulterior, $M(\text{post-sarcină} - \text{sarcină}) = -1.07$, $p = 1$, oferind din nou un scor negativ al reactivității, confirmând astfel parțial ipoteza noastră (H2). HF-VRC în perioada de recuperare post-sarcină a diferit semnificativ de HF-VRC din starea de repaus, $M(\text{post-sarcină} - \text{stare de repaus}) = -7.05$, $p = 0.002$.

Rezultatele au arătat că numai în grupul cu ADHD fără anxietate comorbidă valorile HF-VRC au fost semnificativ diferite între condițiile experimentale (stare de repaus, în timpul sarcinii de atenție susținută și post-sarcină), $V = 0.21$, $F(2, 42) = 5.73$, $p = 0.006$, $\eta^2 = 0.21$ cu valori HF-VRC care au scăzut în timpul sarcinii de atenție susținută și au continuat să scadă ulterior (Figura 2). Comparațiile post-hoc intra-grup au indicat faptul că HF-VRC a scăzut semnificativ în timpul sarcinii de atenție susținută, $M(\text{sarcină} - \text{stare de repaus}) = -6.55$, $p = 0.036$; de asemenea, rezultatele au arătat o scădere ne semnificativă a HF-VRC în perioada de recuperare post-sarcină, $M(\text{post-sarcină} - \text{sarcină}) = -2.01$, $p = 1$; care a fost semnificativ diferită de HF-VRC din starea de repaus, $M(\text{post-sarcină} - \text{stare de repaus}) = -8.56$, $p = 0.011$, confirmând parțial ipoteza noastră (H4b). Contrar ipotezei noastre (H4a), nu am identificat diferențe semnificative între valorile HF-VRC între condițiile experimentale în grupul ADHD/Anxietate, $V = 0.10$, $F(2, 42) = 2.46$, $p = 0.097$, $\eta^2 = 0.11$. Cu toate acestea, pentru a analiza funcționarea SNA ca răspuns la diferite schimbări din mediu, la copiii cu ADHD și o tulburare de anxietate comorbidă, am evaluat efectul condiției, analizând tendința de evoluție a parametrilor VRC cu ajutorul analizelor statistice descriptive. Modelul de reactivitate cardiacă a evidențiat o scădere a HF-VRC din starea de repaus ($M = 46.60$, $SE = 4.04$) la solicitarea cognitivă din cadrul sarcinii de atenție ($M = 41.20$, $SE = 4.17$) și a continuat să scadă ulterior ($M = 41.05$, $SE = 4.28$), în perioada de recuperare post-sarcină (Figura 2).

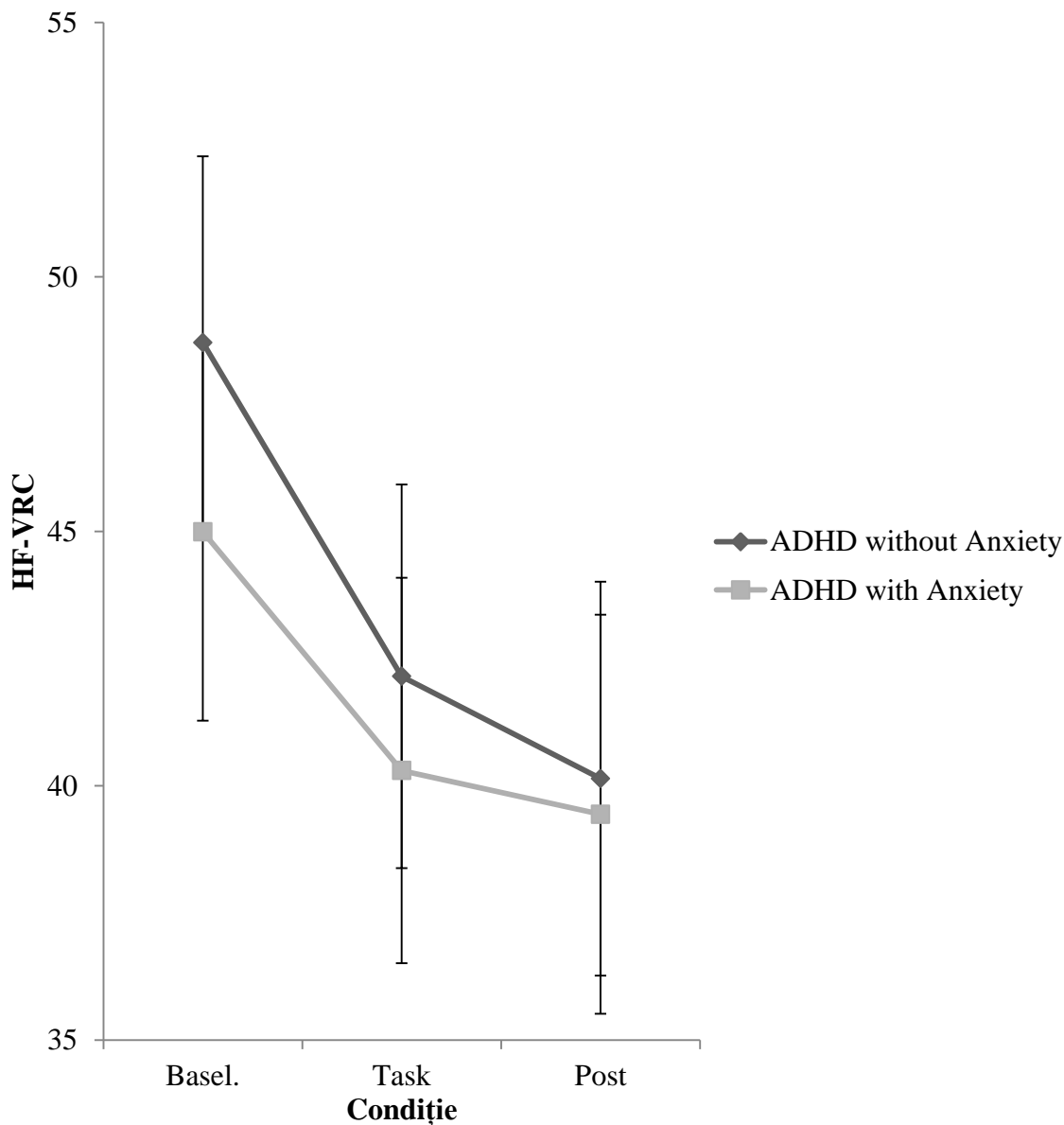


Figure 2. Mediile HF-VRC în funcție de Condiție și Comorbiditate

3.3.3.3 Flexibilitate vagală (H3)

HF-VRC din starea de repaus prezis reactivitatea, controlând pentru efectul confundant al vârstei $r(43) = 0.31, p = 0.036$; genului, $r(43) = 0.29, p = 0.047$; IMC, $r(43) = 0.31, p = 0.037$ și WHR, $r(43) = 0.31, p = 0.034$.

3.3.4 Discuții și concluzii

Rezultatele acestui studiu au evidențiat un model al funcționării SNA caracterizat printr-un răspuns adaptativ la o solicitare cognitivă și un proces de recuperare dezadaptativ în perioada

de recuperare care a urmat sarcinii la copii și adolescenții cu ADHD. Conform ipotezelor propuse, valorile HF-VRC au scăzut în timpul testului d2, indicând faptul că diminuarea influenței parasimpatice a avut loc ca răspuns la prezența stressorului (efortul cognitiv). Aceste rezultate sunt în concordanță cu rezultatele unor studii anterioare care au arătat că sarcinile care necesită un efort cognitiv susținut sau un control atențional determină diminuarea controlului vagal (Althaus și colab., 1998; Duschek și colab., 2009; Muhtadie și colab., 2015; Van Roon și colab., 2004). Mai mult, am prezis o revenire la valoarea din starea de repaus sau la valori mai ridicate ale HF-VRC în perioada de recuperare post-sarcină, însă această ipoteză nu a fost confirmată; valorile HF-VRC au continuat să scadă în perioada de recuperare. Modelul polivagal stipulează capacitatea SNA de a reveni la un grad anterior sau mai înalt de control parasimpatic odată ce stressorul a dispărut (Porges, 2009). Până în prezent, niciun alt studiu nu a examinat funcționarea SNA la copii cu ADHD concentrându-se pe procesul de restaurare a dominanței parasimpatice după o solicitare cognitivă. Rezultatele obținute au confirmat parțial a doua ipoteză. Important, acest lucru s-a produs numai în cazul reactivității; conform ipotezei noastre scorul reactivității HF-VRC a fost negativ. Participanții nu au prezentat un proces adaptiv de recuperare după solicitarea cognitivă, supresia VRC a fost prelungită în timpul perioadei de recuperare post-sarcină contrar ipotezei. Potrivit teoriei polivagale acest model de reactivitate și recuperare cardiacă facilitează gestionarea eficientă a situațiilor stresante (Porges, 2007, 2009). O astfel de întârziere în ajustarea răspunsului SNA în timpul perioadei de recuperare sugerează că individul este mai puțin capabil să urmărească schimbările rapide din mediu și este mai puțin capabil să organizeze răspunsuri adecvate la aceste schimbări. Aceste anomalii ale răspunsului fiziologic ar putea explica de ce copiii cu ADHD au dificultăți în reglarea eficientă a comportamentului, emoțiilor și a resurselor cognitive (Bellato și colab., 2020).

Rezultatele acestui studiu au indicat o heterogenitate considerabilă în funcționarea autonomă parasimpatică la copii și adolescenți cu ADHD în funcție de prezența sau absența anxietății. Doar grupul cu ADHD fără o tulburare de anxietate comorbidă a prezentat valori semnificativ diferite ale HF-VRC între condițiile experimentale, cu un model adaptativ de răspuns (reducere HF-VRC) la o sarcină solicitantă din punct de vedere cognitiv. În grupul cu ADHD/Anxietate, HF-VRC a scăzut ușor în timpul sarcinii, dar nu a atins pragul de semnificație statistică. Apoi, în perioada de recuperare post-sarcină, valorile HF-VRC au continuat să scadă în ambele grupuri; indicând faptul că participanții nu au afișat un proces de recuperare adaptiv în urma solicitării cognitive. Supresia VRC a fost prelungită în timpul perioadei de recuperare post-sarcină, sugerând că SNA a răspuns ca și cum factorul de stres cognitiv ar fi fost încă prezent. Studiul de față a arătat că amplitudinea răspunsului SNA la o solicitare cognitivă este diferită în cele două grupuri; în subgrupul ADHD/Anxietate nu au existat diferențe semnificative în valorile HF-VRC între condițiile experimentale. Rezultatele sugerează faptul că prezența anxietății comorbide a avut tendința de a atenua capacitatea SNA de a urmări schimbările rapide din mediu și de a organiza răspunsuri adecvate. Acest rezultat este în concordanță cu descoperirile lui Schmitz și colab. (2011), care au evidențiat o reactivitate scăzută ca răspuns la o sarcină stresantă de vorbire la copiii cu fobie socială. Monk și colab. (2001) au evidențiat de asemenea o reglare

deficitară a activității vagale ca răspuns la stressori emoționali la copii și adolescenții cu tulburări de anxietate comparativ cu controlul (Monk și colab., 2001).

În plus, studiul de față a evidențiat o asociere semnificativ statistică între valorile HF-VRC în stare de repaus și reactivitate, controlând pentru efectul confundant al vârstei, genului, WHR și IMC. Aceste rezultate susțin și extind rezultatele unor studii anterioare privind asocierea dintre tonusul vagal cardiac în stare de repaus și gradul de reactivitate cardiovasculară (Duschek și colab., 2009; Porges, 2007). Conform modelului lui Porges, controlul vagal ridicat în stare de repaus este un indicator al flexibilității comportamentale și vagale necesar pentru a modela răspunsuri adaptative la stimulii din mediul ambiant (Porges, 1991, 1992); în plus, un tonus vagal crescut a fost asociat pozitiv cu o performanță mai bună în sarcinile care implică funcționarea executivă (Hansen și colab., 2003; Suess și colab., 1994).

În concluzie, studiul actual este primul care a evaluat CVC ca un indicator psihofiziologic al răspunsurilor adaptative la schimbările din mediul ambiant la copii și adolescenții cu ADHD, prin intermediul analizei CVC la trei niveluri de control: în stare de repaus, ca reactivitate și ca recuperare și are implicații importante în înțelegerea modului în care diferite procese fiziologice ar putea contribui într-un mod interactiv la apariția manifestărilor comportamentale complexe ale tulburării. Rezultatele au evidențiat un model diferit al funcționării SNA la copiii cu ADHD cu și fără o tulburare de anxietate comorbidă. HF-VRC a scăzut în timpul sarcinii în ambele grupuri, sugerând că influența vagală a fost retrasă ca răspuns la o solicitare cognitivă. Cu toate acestea, amplitudinea răspunsului autonom afișat în timpul fazei de reactivitate a fost diferită în cele două grupuri; numai grupul cu ADHD fără o tulburare de anxietate comorbidă a prezentat o reducere semnificativă a HF-VRC în timpul solicitării cognitive. HF-VRC nu a prezentat o scădere semnificativ statistică în timpul sarcinii de atenție susținută în grupul cu ADHD/Anxietate, susținând ideea că ADHD cu o tulburare de anxietate comorbidă ar putea reprezenta un „subtip” distinct de ADHD. Participanții nu au afișat un proces adaptiv de recuperare în urma solicitării cognitive; supresia HRV a fost prelungită în timpul perioadei de recuperare, sugerând că SNA a răspuns ca și cum factorul de stres cognitiv ar fi încă prezent.

3.4 Studiul 4: Eficiența unei singure sesiuni de training cognitiv de tip mindfulness asupra CVC și a simptomelor cheie la copii și adolescenții cu ADHD: un trial clinic randomizat

3.4.1 Introducere

O serie de rezultate din literatura de specialitate susțin eficiența mindfulness-ului pentru o gamă largă de tulburări psihice precum tulburarea depresivă majoră, durerea, fumatul și consumul de substanțe (Goldberg și colab., 2018). Există dovezi că intervențiile de tip mindfulness (MBI) pot determina o reducere semnificativă a simptomelor cheie în ADHD (Xue și colab., 2019) și o creștere a VRC printr-o modulație parasimpatică crescută (Zou și colab., 2018). În plus, rezultatele unor studii recente au demonstrat că programe scurte de tip mindfulness pot îmbunătăți funcțiile cognitive, inclusiv atenția și memoria, după o singură sesiune de intervenție de aproximativ 5 minute (Howarth și colab., 2019). Deși o serie de studii au evidențiat eficiența MBI pentru simptomele ADHD (Cairncross & Miller, 2020; Xue și colab., 2019), majoritatea studiilor din acest domeniu implică un training intensiv de mai multe săptămâni, există puține studii care evaluează eficiența unor programe scurte în acest context.

Scopul acestui trial clinic randomizat (RCT) a fost de a examina eficiența unei singure sesiuni de antrenament cognitiv de tip mindfulness la copii și adolescenții cu ADHD, cu vârste cuprinse între 7 și 17 ani. Am formulat următoarea ipoteză: copiii și adolescenții care primesc MBI vor prezenta o îmbunătățire semnificativă a simptomelor ADHD, precum și a VRC-mediata vagal, în raport cu grupul de control. Ca scop secundar exploratoriu am urmărit de asemenea să stabilim dacă ameliorarea simptomelor cheie și a CVC poate fi susținută în timp la 4 săptămâni după intervenție.

3.4.2 Metode

Studiul a fost aprobat de Consiliul de etică a cercetării al Universității Babeș-Bolyai (număr de aprobare: 4171/04.03.2020) și a fost înregistrat în ClinicalTrials.gov sub identificadorul: NCT04316832. O copie a protocolului studiului se regăsește în Anexa 3.

3.4.2.1 Design-ul studiului

Studiul de față este un trial clinic randomizat cu două brațe, care și-a propus să investigheze dacă o singură sesiune de MBI ar putea îmbunătăți scorurile de atenție și hiperactivitate/impulsivitate, CVC și dispoziția la copii și adolescenții cu ADHD, recrutați dintr-o unitate cu profil psihiatric pentru copii și adolescenții din România. Datele au fost colectate la momentul inițial, imediat după sesiunea de training (T1) și la 4 săptămâni după intervenție (T2). Evaluările au început în octombrie 2020 și au fost finalizate în mai 2021.

3.4.2.2 Participanți

Participanții cu vârste cuprinse între 7 și 17 ani au fost recrutați dintr-o unitate ambulatorie de psihiatrie pediatrică și din clinicile din jur. Participanții au fost eligibili dacă au avut un diagnostic primar de ADHD în conformitate cu criteriile DSM 5. Criteriile suplimentare de includere au inclus abilitatea de a comunica și scrie fluent în limba română, capacitate intelectuală normală și lipsa medicației/ absența unor modificări ale medicației (doză sau tip) în

ultimele 3 luni. Criteriile de excludere au fost: prezența unor afecțiuni comorbide precum tulburarea de conduită sau tulburarea de opoziție-sfidare, prezența unei tulburări somatice cronice și participarea anterioară la un program de tip mindfulness.

3.4.2.3 Procedură

Investigatorul principal, un psihiatru cu experiență a examinat copiii și a confirmat diagnosticul clinic de ADHD, în conformitate cu criteriile DSM 5. Pentru toți copiii, consimțământul informat scris pentru evaluare și intervenție a fost obținut de la părinți. Fiecare participant a fost testat separat într-o cameră liniștită; evaluarea a inclus monitorizarea VRC și o sarcină de atenție computerizată.

3.4.2.4 Randomizare si procedura de blinding

Imediat după evaluarea inițială, participanții au fost randomizați de un asistent de cercetare fie către o sesiune de training cognitiv de tip mindfulness (MBI), fie către o condiție de control, pentru a menține evaluatorii orbi.

3.4.2.5 Intervenție

Intervenția de tip mindfulness a fost livrată într-o singură sedință și a inclus trei exerciții scurte de mindfulness: a) un exercițiu de respirație care încurajează participantul să se concentreze pe o respirație lentă și deliberată, b) un exercițiu de scanare corporală (eng., body scan) care promovează conștientizarea senzațiilor corporale, menținând în același timp o atitudine de acceptare față de aceste senzații și îi ajută pe copii să diminueze tensiunea asociată și c) un exercițiu de atenție de tip mindfulness pentru a crește conștientizarea moment cu moment.

3.4.2.6 Control

Participanții alocați condiției de control au ascultat primul capitol al cărții audio *Hobbitul*, JRR Tolkien (Shaw, 2005).

3.4.2.7 Instrumente

3.4.1.1.1 Variabile primare.

Variabila primară a fost reprezentată de schimbarea de la pre- la post-tratament, de la pre-tratament la follow-up și de la post-tratament la follow-up în scorurile testului de performanță continuă Connors (eng., Connors 'Continuous Performance Test: CPT) (Lee & Park, 2006). Testul oferă mai mulți indicatori de performanță; dintre aceștia patru au fost analizați în acest studiu: erorile prin omisiune (OMI), erorile prin substituție (COM), timpul de reacție (Hit RT) și detectabilitatea (d'). Erorile prin omisiune (lipsa răspunsului la un stimul țintă) și timpul de reacție (latența răspunsului) sunt relaționate cu deficitele de atenție susținută în timp ce erorile prin substituție (răspunsul atunci când ținta nu este prezentă) sunt indicatori ai simptomelor de hiperactivitate/impulsivitate. d' reflectă capacitatea subiectului de a distinge și detecta ținte și non-ținte.

3.4.1.1.2 Variabile secundare.

În acest studiu variabilele secundare au fost reprezentate de schimbări de la pre- la post-tratament, pre-tratament la follow-up și post-tratament la follow-up în a) controlul vagal cardiac și b) dispoziție. CVC a fost evaluat prin intermediul parametrilor VRC mediată vagal determinați în funcție de frecvență (HF-VRC) și de timp (RMSSD). Dispoziția a fost evaluată printr-o scală

de tip VAS (eng., Visual Analogue Scale VAS) pentru patru emoții de bază (de exemplu, anxietate, tristețe, furie, îngrijorare) resimțite în momentul specific de timp, derivată din Present Functioning Visual Analogue Scale (Sherman și colab., 2006). Am calculat un scor mediu al distresului emoțional (eng., Emotional Distress Summary Score: EDSS) ca media aritmetică a scorurilor pentru cele patru emoții de bază, similar cu Scala de funcționare emoțională PedsQL™ (Varni și colab., 2001).

3.4.1.1.3 Variabile adiționale.

Versiunea în limba română a Child Behavioral Checklist pentru vârstele 6-18 ani (CBCL; Achenbach & Rescorla, 2019) este un chestionar în care părintelui i se solicită să evalueze problemele comportamentale și emoționale ale copiilor din ultimele 6 luni.

ADHD-Rating Scale-IV, versiunea pentru acasă (ADHD-RS; (DuPaul și colab., 1998) este un chestionar cu 18 itemi, în care părinților li se solicită să evalueze frecvența apariției simptomelor cheie ale ADHD, așa cum este definit de DSM-IV-TR, în ultimele 6 luni.

Toți participanții au furnizat o serie de informații demografice, precum vârstă, gen, mediul urban sau rural și nivelul de educație, și li s-a măsurat greutatea și înălțimea. Comorbiditățile psihiatrice și medicația actuală au fost documentate.

3.4.2.8 Analiza datelor

Toate analizele statistice au fost efectuate folosind soft-ul IBM SPSS Statistics 23 (IBM Corp., Chicago, IL). Modele liniare mixte (LMM), au fost utilizate pentru a compara schimbarea în scorurile variabilelor primare (CPT) și secundare (HF-HRV și EDSS), de la pre- la post-tratament, pre-tratament la follow-up și post-tratament la follow-up, în grupul de intervenție și în grupul de control. Datele au fost structurate într-un model ierarhic pe două niveluri, cu timpul la nivelul 1 și varianța intra-individuală la nivelul 2. Toți participanții cu cel puțin o măsurătoare a variabilelor de interes au fost incluși în analize. Toate modelele au fost construite utilizând estimarea probabilității maxime (ML), cu un intercept aleatoriu per subiect pentru toate variabilele, un intercept aleatoriu pentru matricea componentelor de varianță și o structură autoregresivă (AR1) a matricei de varianță-covarianță per subiect pentru măsurătorile repetate în timp. Criteriul Akaike (eng., Akaike's information criterion: AIC) a fost utilizat pentru a determina modelul statistic adecvat.

3.4.2.9 Date lipsă, dropout

Per total, procentul datelor lipsă a variat între 0-10,6%; testul Little's Missing Completely at Random (MCAR) nu a fost semnificativ, indicând faptul că datele au lipsit complet la întâmplare (Little & Rubin, 1987). În ceea ce privește rata de dropout, niciunul dintre participanți nu a renunțat la tratament, datele pentru 7 participanți nu au fost disponibile la follow-up-ul de 4 săptămâni, 6 din grupul de control activ și un participant din grupul de intervenție.

3.4.3 Rezultate

Figura 3 prezintă diagrama CONSORT privind distribuția participanților în cadrul studiului. Un număr total de 66 de participanți au fost înscriși în studiu și repartizați în cele două grupuri: MBI (N = 33) sau Control (N = 33).

Analiza statistică a variabilelor primare a evidențiat un efect semnificativ de timp asupra scorurile obținute la testul de performanță continuă Connors (COM, OMI, hit RT, d ') pentru următoarele varibile COM, OMI și hit RT. Cu toate acestea, interacțiunea Timp X Grup nu a atins semnificația statistică pentru niciuna dintre aceste variabile, indicând faptul că modificările în timp în scorurilor obținute nu au fost semnificativ diferite între cele două grupuri, grupul de intervenție și grupul de control. Au existat diferențe semnificative între grupuri în timpul de reacție (hit RT); grupul de control a prezentat o valoare medie a hit RT mai mare în comparație cu grupul de intervenție. În plus, nu au existat diferențe semnificative în detectabilitate.

Analiza statistică a variabilelor secundare, privind modificările în timp în CVC, evaluate prin VRC mediată vagal (HF-VRCV și RMSSD), de la pre- la post-tratament, pre-tratament la follow-up și de la post-tratament la follow-up, au evidențiat rezultate similare, nu au existat diferențe semnificative între cele două grupuri (intervenție, respectiv control) și un efect semnificativ al timpului asupra valorilor RMSSD. Mai mult nu am identificat diferențe semnificativ statistice pentru HF-VRC. Analiza de tip LMM privind modificarea în timp a dispoziției, evaluată prin intermediul EDSS, a relevat un efect principal semnificativ al timpului asupra scorurilor EDSS. Scorul EDSS obținut la pre-tratament a fost inclus în analizele ulterioare ca variabilă covariată, deoarece au fost identificate diferențe semnificative între cele două grupuri în scorurile EDSS măsurate la pre-tratament. Cu toate acestea interacțiunea Timp X Grup și efectul principal al grupului nu au atins semnificația statistică indicând faptul că scăderea în timp a distresului emoțional nu a fost semnificativ diferită între cele două grupuri.

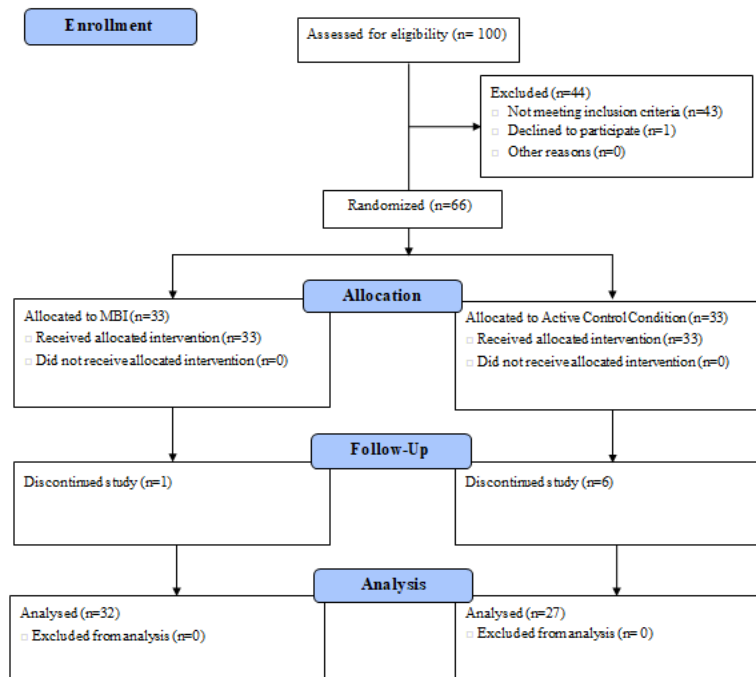


Figura 3. Diagrama CONSORT

3.4.4 Discuții și concluzii

Contrar ipotezei noastre, rezultatele sugerează că o singură sesiune de training de tip mindfulness nu a fost suficientă pentru a produce ameliorarea simptomelor cheie, nici a controlului vagal cardiac sau a dispoziției. Deși am identificat mai multe efecte principale de timp, mai precis reducerea pre-post în numărul erorilor prin substituție, a erorilor prin omisiune și distresului emoțional și îmbunătățirea pre-post în parametrii VRC mediată vagal, schimbarea în timp a acestor rezultate nu a fost semnificativ diferită între cele două grupuri. Acest lucru s-ar putea datora duratei training-ului de tip mindfulness care a fost prea scurt pentru a induce schimbarea.

În studiul nostru, intervenția de tip mindfulness nu a îmbunătățit semnificativ performanța participanților la testul de atenție continuă Conners. Aceste rezultate sunt în concordanță cu rezultatele obținute de Eisenbeck și colab. (2018), care arată lipsa efectului unui exercițiu de respirație (eng., focus breathing) asupra unei sarcini simple de atenție susținută, sarcina de atenție din bateria de teste factoriale Toulouse-Pierron (Eisenbeck și colab., 2018). O posibilă explicație pentru lipsa de efect ar fi că sesiunea scurtă de atenție e posibil să nu fi fost suficient de puternică pentru a afecta performanța participanților la sarcina cognitivă sau că sarcina nu a avut complexitatea necesară pentru a surprinde modificările comportamentale minore induse de o sesiune scurtă de mindfulness.

În ceea ce privește CVC, MBI nu a crescut semnificativ VRC mediată vagal. Ar putea exista mai multe motive pentru care MBI nu a îmbunătățit semnificativ niciunul dintre parametrii VRC din studiul nostru. În primul rând, analiza de putere statistică s-a bazat pe variabila primară, simptomele ADHD, prin urmare analizele pentru variabilele secundare s-au bazat pe un număr mic de subiecți. O altă explicație posibilă pentru lipsa modificării CVC ar putea fi că intervenția de tip mindfulness poate îmbunătăți VRC atunci când se adresează unei tulburări psihice specifice; mindfulness a fost asociat cu îmbunătățirea VRC la persoanele cu niveluri ridicate de anxietate generalizată (Mankus și colab., 2013).

În ceea ce privește rezultatele privind dispoziția, studiul nostru a arătat că o singură sesiune de MBI nu a ameliorat semnificativ distresul emoțional la copii și adolescenții cu ADHD. Studiile anterioare au arătat că MBI ameliorează anxietatea și dispoziția, în special în rândul pacienților cu tulburări de anxietate și tulburări depresive chiar și atunci când aceste simptome sunt asociate cu afecțiuni medicale cronice, precum cancerul (Hofmann și colab., 2010). Mai mult, este dovedită eficiența intervențiilor scurte de tip mindfulness în reducerea afectivității negative, o dimensiune a suferinței subiective (Schumer și colab., 2018). În studiul nostru, afectivitatea negativă a fost operaționalizată în mod similar, ca o stare emoțională aversivă, inconfortabilă sau neplăcută, caracterizată prin prezența unor emoții negative cum ar fi anxietatea, îngrijorarea, depresia sau furia. În ciuda constatărilor ne semnificative, rezultatele par să fie promițătoare cu un eșantion mai mare care ar putea detecta efectele mici. O metaanaliză recentă a indicat faptul că MBI scurte au un efect imediat și semnificativ (deși mic) asupra scăderii afectivității negative atât în eșantioane non-clinice, cât și în eșantioane clinice (Schumer și colab., 2018).

În concluzie, acesta este unul dintre primele studii care au examinat sistematic beneficiile unei intervenții scurte de tip mindfulness la copii și adolescenții cu ADHD. Acest studiu reprezintă o încercare inițială de a oferi o intervenție mai accesibilă și mai flexibilă pentru copii și adolescenții cu ADHD. În ciuda rezultatelor ne semnificative evaluarea pozitivă a programului și rata ridicată de aderență sugerează că acest tip de intervenție ar putea fi ușor implementat în diferite medii, precum sala de clasă. Ar trebui efectuat un studiu mai mare, cu o putere statistică adecvată pentru a determina potențialele beneficii terapeutice ale acestei noi intervenții.

4 CAPITOLUL IV. CONCLUZII GENERALE ȘI IMPLICAȚII

4.1 Concluzii generale

ADHD este una dintre cele mai frecvente tulburări de neurodezvoltare în copilărie (Centers for Disease Control and Prevention [CDC], 2014). Cu toate acestea, încă nu au fost identificați biomarkeri specifici și tulburarea rămâne slab specificată (Tannock și colab., 2008).

În consecință, teza actuală a urmărit să investigheze VRC ca un potențial marker neurofiziologic la copii și adolescenții cu ADHD, conform criteriilor propuse de Federația Mondială a ADHD pentru evaluarea potențialilor biomarkeri candidați (Thome și colab., 2012). Analiza VRC este considerată în prezent o metodă simplă, neinvazivă pentru evaluarea influenței SNA asupra nodului sinusal, reprezentând unul dintre cei mai promițători markeri cantitativi ai funcționării autonome (Rajendra Acharya și colab., 2006) la indivizii sănătoși (Malik, 1996), la sportivi (Aubert și colab., 2003) și în diverse afecțiuni, precum infarctul miocardic (La Rovere și colab., 1998), moartea subită (La Rovere și colab., 2001), insuficiența cardiacă (Hoyer și colab., 2008), diabetul zaharat (May & Arildsen, 2000). În plus, VRC este considerată un biomarker transdiagnostic al psihopatologiei (Beauchaine și Thayer, 2015).

Primul pas a constat în cuantificarea diferențelor în CVC, măsurat în timpul unei sarcini specifice de laborator la copii și adolescenții cu ADHD comparativ cu lotul de control sănătos, printr-o metaanaliză cantitativă a studiilor analitice observaționale (Studiul 1). Analiza celor 13 studii publicate între 1997 și 2017 a indicat o VRC mediată vagal mai scăzută ca răspuns la o sarcină specifică, indexată prin măsurători din domeniul de timp și de frecvență la copii și adolescenții cu ADHD fără medicație comparativ cu controlul. Deși dimensiunile efectului au fost mici, aceasta reprezintă prima sinteză a unei game largi de rezultate inconsistente privind asocierea afectării autonome cu ADHD. Mai mult, este de remarcat faptul că investigarea VRC ca răspuns la o sarcină specifică ar putea surprinde mai bine afectarea SNA asociată cu tulburarea; nu s-au identificat diferențe semnificative în funcționarea SNA la subiecții cu ADHD comparativ cu controlul atunci când tonusul vagal a fost indexat prin parametrii VRC determinați în stare de repaus (Koenig, Rash, Kemp și colab., 2017). Analizele de sensibilitate limitate la parametrii VRC determinați în funcție de timp (RMSSD) și de frecvență (HF-VRC), au evidențiat că numai ES agregat al HF-VRC a rămas semnificativ, sugerând că analiza în domeniul de frecvență ar putea surprinde mai bine afectarea SNA atunci când se investighează înregistrări pe termen scurt. În plus tipul de sarcină, prezența/absența evaluării frecvenței respiratorii și a comorbidităților psihiatrice au moderat asocierea dintre CVC și ADHD.

Apoi, am efectuat un studiu metodologic (Studiul 2) pentru a evalua proprietățile psihometrice ale SCARED, un instrument intens utilizat pentru screening-ul tulburărilor de anxietate la tineri (Birmaher și colab., 1997), o afecțiune comorbidă frecventă în ADHD. SCARED a fost adaptat în mai multe culturi și limbi, cu proprietăți psihometrice bune (Hale și colab., 2011). Cu toate acestea, studiile anterioare care au investigat proprietățile psihometrice ale chestionarului au fost efectuate cu eșantioane provenind din culturi individualiste (de exemplu, SUA, Germania) și, într-un grad mai mic, cu eșantioane provenind din culturi colectiviste (de exemplu, China), precum România. În plus, a fost sugerat că structura factorială

ar putea varia în funcție de țară, cultură și etnie (Hale și colab., 2005), prin urmare, este important să se evalueze structura factorială pentru versiunea în limba română a scalei. Mai mult decât atât puține studii au abordat în mod sistematic testarea invarianței de măsurare, care este o condiție esențială înainte de a testa diferențele între mediile factorilor latenți în diferite grupuri sau în cazul măsurătorilor diferite în timp (Putnick & Bornstein, 2016).

Rezultatele analizei confirmatorii factoriale susțin soluția inițială cu cinci factori propusă de autorii scalei într-un eșantion românesc de tineri atât pentru versiunea pentru copil, cât și pentru versiunea pentru părinte. Mai mult, corelațiile cu o gamă largă de măsurători ale simptomelor de tip anxious au demonstrat o validitate convergentă similară pentru versiunea în limba română comparativ cu versiunea originală a scalei. În plus, rezultatele testelor de invarianță de măsurare au indicat invarianța configurală (structurală), slabă (metrică), scalară (puternică) și strictă (reziduală) în funcție de vârstă, gen și statusul clinic pentru versiunea pentru copil, respectiv în funcție de vârstă și gen pentru versiunea pentru părinte, sugerând că SCARED a avut aceeași structură factorială, aceleași încărcări factoriale, aceleași praguri și reziduuri ale itemilor între grupuri (≤ 13 ani versus > 13 ani, băieți versus fete, clinic versus non-clinic). Aceste rezultate sunt deosebit de importante având în vedere comorbiditatea dintre ADHD și anxietate, o scală cu proprietăți psihometrice solide ar putea facilita diagnosticul precoce al persoanelor cu ADHD și o tulburare de anxietate comorbidă, care ar putea reprezenta un „subtip” distinct de ADHD (Pliszka, 1989; Pliszka, 2019).

În cel de-al treilea studiu, printr-un design experimental, am examinat specificitatea CVC ca un marker fiziologic al răspunsului adaptativ la schimbarea stimulilor din mediu la copii și adolescenții cu ADHD cu și fără o tulburare de anxietate comorbidă. Astfel, în studiul 3, am analizat răspunsul dinamic al CVC la o succesiune de modificări din mediul ambiant: în stare de repaus, reactivitate la o sarcină specifică și recuperare post-sarcină, concentrându-ne pe identificarea unor posibile diferențe în funcționarea SNA între copiii cu ADHD cu și fără o tulburare de anxietate comorbidă. Rezultatele au indicat diferențe semnificative între grupuri în modelul de răspuns SNA la copiii cu ADHD, în funcție de prezența sau absența tulburării de anxietate comorbide. Răspunsul SNA la solicitarea cognitivă a urmat un model adaptativ de răspuns numai pentru participanții cu ADHD fără o tulburare de anxietate comorbidă. Niciunul dintre participanți nu a prezentat un proces adaptiv de recuperare după stressorul cognitiv, supresia vagală a fost prelungită în perioada de recuperare post-sarcină.

În ultimul studiu, ne-am propus să investigăm eficiența unei singure sesiuni de training cognitiv de tip mindfulness la copii și adolescenții cu ADHD printr-un design randomizat dublu-orb controlat activ. Mai precis am efectuat un RCT, pentru a evalua efectele unei intervenții de tip mindfulness asupra simptomelor de bază ale ADHD, CVC, evaluat prin parametrii VRC mediată vagal și asupra dispoziției. În plus, pentru a identifica posibili markeri pentru răspunsul la tratament, am testat potențiali predictorii (cum ar fi sexul și vârsta copiilor, comorbiditatea psihiatrică și medicația). Rezultatele au indicat faptul că o MBI scurtă nu a fost eficientă pentru a produce îmbunătățirea atenției copiilor, nici a controlului vagal cardiac sau a dispoziției. În plus

rezultatele au arătat că afecțiunile psihiatrice comorbide și tratamentul farmacologic au prezis schimbarea RMSSD în timp.

4.2 Implicații ale tezei

4.2.1. Implicații teoretice

Implicațiile teoretice ale tezei prezente rezultă în primul rând din Studiul 1; în acest studiu am căutat să răspundem la următoarea întrebare de cercetare: este funcționarea SNA afectată în ADHD? Prin urmare, în Studiul 1 am revizuit în mod sistematic literatura de specialitate care a investigat relația dintre CVC și ADHD. Aceasta este prima sinteză cantitativă a unei game largi de rezultate inconsistente raportate până în prezent în literatura de specialitate. Rezultatele au evidențiat niveluri mai scăzute ale CVC, ca răspuns la o sarcină specifică de laborator la copiii și adolescenții cu ADHD comparativ cu lotul de control sănătos. Cu toate acestea dimensiunile efectului au fost mici și rolul confundant al medicației nu a putut fi exclus în totalitate. Dimensiunile mai mici ale ES din studiul de față sunt în concordanță cu dimensiunile efectelor (adesea mici până la moderate) identificate în studiile anterioare care au evaluat afectarea funcției vagale asociată patologiei psihiatrice (Chalmers și colab., 2014; Koenig și colab., 2016). Aceste rezultate susțin și extind rezultatele anterioare potrivit cărora VRC reprezintă un indicator specific al tonusului vagal cardiac (Rajendra Acharya și colab., 2006). Mai mult, aceste rezultate contribuie la consolidarea dovezilor din literatura deja existentă privind asocierea dintre măsurile HF-VRC și tulburările psihice, mai precis rolul VRC ca un marker transdiagnostic al psihopatologiei (Beauchaine și Thayer, 2015), prin investigarea valorii VRC ca un potențial biomarker pentru ADHD.

Implicațiile teoretice ale prezentei lucrări rezultă de asemenea din Studiul 3. Studiul 3 a reprezentat prima încercare de a analiza CVC ca un indicator fiziologic al răspunsului adaptativ al SNA la o serie de situații specifice din mediu, la copii și adolescenții cu ADHD, printr-un design experimental nou, care include trei niveluri de control ale CVC: în stare de repaus, ca reactivitate la o sarcină solicitantă din punct de vedere cognitiv și în perioada de recuperare care a urmat sarcinii, bazată pe teoria propusă de Laborde și colaboratorii, (2018), teoria “rezervorului vagal” (eng., vagal tank theory). Teoria “rezervorului vagal” reprezintă un cadru de cercetare relativ nou care își propune să extindă înțelegerea funcționării autonome adaptative prin investigarea sistematică a celor trei R (repaus, reactivitate și recuperare) ai funcționării CVC.

4.2.2. Implicații metodologice

Mai multe contribuții metodologice au fost rafinate cu ajutorul studiilor acestei teze. În Studiul 1 am agregat și cuantificat rezultatele din literatura de specialitate privind asocierea dintre disfuncția autonomă și ADHD, caracterizată printr-un control vagal deficitar la nivel cardiac, prin intermediul unei metaanalize cantitative. Metaanaliza a avut un protocol preînregistrat și a abordat unele dintre limitele existente în literatura de specialitate, cum ar fi evaluarea calității studiilor, a potențialilor moderatori, a heterogenității și distorsiunii de publicare.

Apoi, în Studiul 2, am validat în limba română un instrument frecvent utilizat pentru depistarea anxietății la tineri, SCARED. Mai exact, am examinat fidelitatea, validitatea de construct și structura factorială, precum și invarianța de măsurare în funcție de vârstă, gen și statusul clinic pentru a asigura proprietăți psihometrice solide pentru versiunea în limba română a scalei. În consecință, acest studiu aduce contribuții importante în domeniul evaluării validate științific a simptomelor de anxietate și creează premisele pentru comparații acurate în materie de simptome de anxietate (panică/somatică, anxietate generalizată, anxietate de separare, fobie socială și fobie școlară) între diferite populații.

În cele din urmă în cel de-al patrulea studiu, am folosit un design de tip RCT pentru a evalua eficiența unei intervenții scurte de tip mindfulness la copiii cu ADHD; protocolul studiului a fost înregistrat într-o bază de date online (ClinicalTrials.gov, NCT04316832), pacienții au fost recrutați dintr-o unitate ambulatorie de psihiatrie pediatrică, au fost folosite metode riguroase pentru randomizarea subiecților și măsurători validate științific pentru evaluarea simptomatologiei, a disfuncției autonome și a dispoziției precum și o evaluare longitudinală a răspunsului la tratament, crescând astfel generalizabilitatea rezultatelor.

4.2.3. Implicații practice

În primul rând rezultatele acestei teze sunt deosebit de importante deoarece VRC este un biomarker cantitativ simplu, rentabil, neinvaziv al funcționării SNA, astfel, VRC determinată în timpul unei sarcini specifice ar putea fi utilizată ca un biomarker cu relevanță clinică pentru detectarea precoce a afectării autonome asociată cu tulburarea. În al doilea rând disfuncția SNA, caracterizată printr-un control vagal deficitar este considerată un factor de risc pentru patologia cardiovasculară (Malik, 1996) și a fost asociată cu o multitudine de condiții psihiatrice coexistente, inclusiv tulburările de conduită (Beauchaine, 2011; Beauchaine și colab. ., 2008, 2013), tulburările anxioase (Chalmers și colab., 2014) și tulburarea depresivă majoră (Koenig și colab., 2016). Mai mult, persoanele cu o activitate parasimpatică scăzută prezintă un risc crescut de deces prin moarte subită (Singer și colab., 1988), astfel VRC ar putea juca un rol important în stratificarea riscului de deces la pacienții cu ADHD. În al treilea rând deoarece au fost descrise efectele normalizatoare ale medicației stimulante asupra funcționării SNA (Bellato și colab., 2020) și a parametrilor VRC (Buchhorn, Conzelmann și colab., 2012; Buchhorn, Muller și colab., 2012), VRC determinată în timpul unei sarcini ar putea fi utilizată pentru a stabili afectarea autonomă asociată și pentru a monitoriza răspunsul la tratament la pacienții cu ADHD. În al patrulea rând, tonusul vagal cardiac redus, poate fi influențat prin intervenții specifice non-farmacologice, precum intervențiile de tip mindfulness (Zou și colab., 2018), deci ar putea reprezenta o opțiune terapeutică promițătoare pentru copii care răspund insuficient la tratamentul standard.

4.3 Limitări și direcții viitoare de cercetare

Teza actuală are mai multe limite, care ar trebui luate în considerare în interpretarea rezultatelor. Deși rezultatele primului studiu susțin asocierea dintre disfuncția autonomă și ADHD, aceste rezultate ar trebui interpretate cu prudență deoarece rolul confundant al medicației nu a putut fi exclus în totalitate. Cu toate acestea, luând în considerare faptul că persoanele care urmau tratament farmacologic cu medicație de tip stimulant li s-a solicitat să urmeze o pauză de 24 de ore fără medicație prealabil testării, iar analizele au fost controlate pentru statusul medicației, care a fost tratată ca o covariată în analiza statistică în fiecare dintre studiile individuale, este mai puțin probabil ca rezultatele să fi fost în întregime confundate de medicație. Prin urmare, studiile viitoare ar trebui să stabilească dacă efectul medicației stimulante asupra CVC ar putea persista după o perioadă de washout și pentru cât timp. Mai mult, efectele au fost asociate cu o heterogenitate crescută care a persistat chiar și după ce au fost efectuate analize de sensibilitate (de exemplu, excluzând copiii care au urmat o perioadă de washout) sau după ce au fost evaluați potențiali moderatori.

O altă limită majoră a acestei teze este lipsa unei comparații directe cu un grup tipic de control (Studiul 3), care limitează puterea concluziilor legate de „anomaliile” identificate în funcționarea SNA la copiii cu ADHD cu și fără o tulburare de anxietate comorbidă. Cu toate acestea menționăm că toți participanții au fost supuși aceluiași protocol experimental iar design-ul de tip intra-subiect este recomandat în studiile care investighează VRC, având în vedere variațiile mari între indivizi și interacțiunea cu diferiți factori care ar putea influența VRC (Quintana & Heathers, 2014). Acest tip de design experimental oferă mai multe avantaje, inclusiv a) un control experimental optim, b) contribuie la eliminarea diferențelor interindividuale în frecvența respiratorie, c) necesită mai puțini participanți și d) reduce impactul factorilor externi asupra VRC, precum medicamente, alcool, fumat etc. În plus, protocolul experimental a constat din trei perioade succesive: o înregistrare în stare de repaus urmată de o sarcină de atenție susținută și în final o perioadă de recuperare post-sarcină; fiecare dintre cele trei condiții experimentale a fost atent aleasă pentru a induce un model tipic de răspuns al SNA pe baza literaturii existente (Porges, 2001, 2007, 2009) în domeniu. În plus în lipsa unui grup de control precum și a unor valori de referință ale parametrilor VRC la copii și adolescenți, nu putem concluziona că subgrupul cu ADHD fără o tulburare de anxietate comorbidă a prezentat un model adaptativ de reactivitate vagală ca răspuns la sarcina solicitantă cognitiv. Studiile viitoare ar trebui să se concentreze pe stabilirea unor valori de referință pentru parametrii VRC.

În cele din urmă analizele vizând VRC s-au bazat pe un număr relativ mic de participanți (Studiul 4), deoarece puterea statistică a fost calculată pentru a detecta modificările în simptomatologia specifică a ADHD. Mărimea eșantionului de aproximativ 30 de indivizi per grup a fost mica prin urmare este posibil ca efectul benefic al unei sesiuni de training cognitiv de tip mindfulness asupra parametrilor VRC să fie evident cu o dimensiune mai mare a eșantionului și putere statistică adecvată. De asemenea, acest studiu a alocat aproximativ 12 minute pentru ca participanții să se angajeze în training-ul cognitiv, astfel studiile viitoare ar trebui să ia în considerare extinderea intervalelor de timp utilizate în lucrarea de față.

În concluzie, rezultatele acestei teze indică valoarea VRC ca un biomarker simplu, neinvaziv, ușor de măsurat al disfuncției autonome asociate cu ADHD. VRC deține potențialul de a deveni un instrument util cu relevanță clinică pentru identificarea unor subgrupuri mai omogene de ADHD (bazate pe modelul de răspuns al SNA la stimulii din mediu) care ar putea beneficia de forme alternative de intervenție, cum ar fi intervențiile de tip mindfulness. În plus, ar putea contribui la îmbunătățirea stratificării riscului pentru moartea subită cardiacă și la monitorizarea răspunsului la tratament (de exemplu, medicația stimulantă) la pacienții cu ADHD. Cu toate acestea, sunt necesare noi studii pentru a stabili fără echivoc valoarea VRC ca un biomarker capabil să surprindă întregul complex de caracteristici comportamentale, afective, cognitive și fiziologice asociate cu tulburarea.

Bibliografie

- Abecassis, M., Isquith, P. K., & Roth, R. M. (2017). Characteristics of ADHD in the Emerging Adult: An Overview. *Psychological Injury and Law*. <https://doi.org/10.1007/s12207-017-9293-7>
- Achenbach, T. M., & Rescorla, L. A. (2004). The Achenbach System of Empirically Based Assessment (ASEBA) for Ages 1.5 to 18 Years. In *The use of psychological testing for treatment planning and outcomes assessment: Instruments for children and adolescents, Volume 2, 3rd ed.* (pp. 179–213). Lawrence Erlbaum Associates Publishers.
- Achenbach, T. M., & Rescorla, L. A. (2019). The Achenbach System of Empirically Based Assessment (ASEBA) for Ages 1.5 to 18 Years. In *The Use of Psychological Testing for Treatment Planning and Outcomes Assessment* (pp. 179–214). Lawrence Erlbaum Associates Publishers. <https://doi.org/10.4324/9781410610621-7>
- Althaus, M., Mulder, L. J., Mulder, G., Van Roon, A. M., & Minderaa, R. B. (1998). Influence of respiratory activity on the cardiac response pattern to mental effort. *Psychophysiology*, 35(4), 420–430.
- American Psychiatric Association. (1987). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (3rd ed., text rev.)*.
- American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed., text rev.)*.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.)*.
- 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. <http://dx.doi.org/10.1037/1089-2680.10.3.229>
- Aubert, A. E., Seps, B., & Beckers, F. (2003). Heart rate variability in athletes. *Sports Medicine (Auckland, N.Z.)*, 33(12), 889–919. <https://doi.org/10.2165/00007256-200333120-00003>
- Bandelow, B., & Michaelis, S. (2015). Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 17(3), 327–335.

- Beauchaine, T. P. (2011). *Disinhibitory psychopathology in male adolescents: Discriminating Conduct Disorder from ADHD through concurrent assessment of multiple autonomic states*. (2011-99220-341) [ProQuest Information & Learning]. psych. <http://ezproxy.unibo.it/login?url=http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=psyh&AN=2011-99220-341&lang=it&site=ehost-live&scope=site>
- Beauchaine, T. P., Gartner, J., & Hagen, B. (2000). Comorbid depression and heart rate variability as predictors of aggressive and hyperactive symptom responsiveness during inpatient treatment of conduct-disordered, ADHD boys. *Aggressive Behavior*, 26(6), 425–441. [https://doi.org/10.1002/1098-2337\(200011\)26:6<425::AID-AB2>3.0.CO;2-I](https://doi.org/10.1002/1098-2337(200011)26:6<425::AID-AB2>3.0.CO;2-I)
- Beauchaine, T. P., Gatzke-Kopp, L., Neuhaus, E., Chipman, J., Reid, M. J., & Webster-Stratton, C. (2013). Sympathetic- and Parasympathetic-Linked Cardiac Function and Prediction of Externalizing Behavior, Emotion Regulation, and Prosocial Behavior Among Preschoolers Treated for ADHD. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 81(3), 481–493. <https://doi.org/10.1037/a0032302>
- Beauchaine, T. P., Hong, J., & Marsh, P. (2008). Sex differences in autonomic correlates of conduct problems and aggression. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 47(7), 788–796. Scopus. <https://doi.org/10.1097/CHI.0b013e318172ef4b>
- Beauchaine, T. P., & Thayer, J. F. (2015). Heart rate variability as a transdiagnostic biomarker of psychopathology. *International Journal of Psychophysiology*, 98(2), 338–350. Scopus. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2015.08.004>
- Behrens, B., Swetlitz, C., Pine, D. S., & Pagliaccio, D. (2019). The Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders (SCARED): Informant Discrepancy, Measurement Invariance, and Test-Retest Reliability. *Child Psychiatry and Human Development*, 50(3), 473–482. <https://doi.org/10.1007/s10578-018-0854-0>
- Bellato, A., Arora, I., Hollis, C., & Groom, M. J. (2020). Is the autonomic nervous system function atypical in attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)? A systematic review of the evidence. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 108, 182–206. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.11.001>
- Biederman, J. (2004). Impact of comorbidity in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 65 Suppl 3, 3–7.
- Birmaher, B., Brent, D. A., Chiappetta, L., Bridge, J., Monga, S., & Baugher, M. (1999). Psychometric properties of the Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders (SCARED): A replication study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 38(10), 1230–1236. <https://doi.org/10.1097/00004583-199910000-00011>
- Birmaher, B., Khetarpal, S., Brent, D., Cully, M., Balach, L., Kaufman, J., & Neer, S. M. (1997). The Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders (SCARED): scale construction and psychometric characteristics. *Journal of the American Academy of Child*

- and Adolescent Psychiatry*, 36(4), 545–553. <https://doi.org/10.1097/00004583-199704000-00018>
- Borenstein, M., Higgins, J., & Rothstein, H. (2009). *Introduction to Meta-Analysis* (1st ed.). Wiley.
- Börger, N., & Van Der Meere, J. (2000). Motor control and state regulation in children with ADHD: A cardiac response study. *Biological Psychology*, 51(2–3), 247–267. [https://doi.org/10.1016/S0301-0511\(99\)00040-X](https://doi.org/10.1016/S0301-0511(99)00040-X)
- Borger, N., van der Meere, J., Ronner, A., Alberts, E., Geuze, R., & Bogte, H. (1999). Heart rate variability and sustained attention in ADHD children. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 27(1), 25–33. <https://doi.org/10.1023/A:1022610306984>
- Buchhorn, R. (2014). Why are psychiatric disorders in children becoming more and more common? *International Journal of Emergency Mental Health*, 16(2), 322–325.
- Buchhorn, R., Conzelmann, A., Willaschek, C., Störk, D., Taurines, R., & Renner, T. J. (2012). Heart rate variability and methylphenidate in children with ADHD. *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders*, 4(2), 85–91. Scopus. <https://doi.org/10.1007/s12402-012-0072-8>
- Buchhorn, R., Muller, C., Willaschek, C., & Norozi, K. (2012). How to Predict the Impact of Methylphenidate on Cardiovascular Risk in Children with Attention Deficit Disorder: Methylphenidate Improves Autonomic Dysfunction in Children with ADHD. *International Scholarly Research Notices*, 2012. <https://doi.org/10.5402/2012/170935>
- Cairncross, M., & Miller, C. J. (2020). The Effectiveness of Mindfulness-Based Therapies for ADHD: A Meta-Analytic Review. *Journal of Attention Disorders*, 24(5), 627–643. <https://doi.org/10.1177/1087054715625301>
- Carmines, E. G., & McIver, J. P. (1983). An Introduction to the Analysis of Models with Unobserved Variables. *Political Methodology*, 9(1), 51–102.
- Caye, A., Spadini, A. V., Karam, R. G., Grevet, E. H., Rovaris, D. L., Bau, C. H. D., Rohde, L. A., & Kieling, C. (2016). Predictors of persistence of ADHD into adulthood: A systematic review of the literature and meta-analysis. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 25(11), 1151–1159. <https://doi.org/10.1007/s00787-016-0831-8>
- Centers for Disease Control and Prevention [CDC]*. (2014).
- Chalmers, J. A., Quintana, D. S., Abbott, M. J.-A., & Kemp, A. H. (2014). Anxiety Disorders are Associated with Reduced Heart Rate Variability: A Meta-Analysis. *Frontiers in Psychiatry*, 5, 80. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2014.00080>
- Chapleau, M. W., & Sabharwal, R. (2011). Methods of assessing vagus nerve activity and reflexes. *Heart Failure Reviews*, 16(2), 109–127. <https://doi.org/10.1007/s10741-010-9174-6>
- Chen, F. F. (2007). Sensitivity of goodness of fit indexes to lack of measurement invariance. *Structural Equation Modeling*, 14(3), 464–504. <https://doi.org/10.1080/10705510701301834>
- Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences*.

- Cohen, J. (1992). A power primer. *Psychological Bulletin*, 112(1), 155–159. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.112.1.155>
- Dimitrov, D. M. (2010). Testing for factorial invariance in the context of construct validation. *Measurement and Evaluation in Counseling and Development*, 43(2), 121–149. <https://doi.org/10.1177/0748175610373459>
- Dirks, M. A., Weersing, V. R., Warnick, E., Gonzalez, A., Alton, M., Dauser, C., Scahill, L., & Woolston, J. (2014). Parent and youth report of youth anxiety: Evidence for measurement invariance. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 55(3), 284–291. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12159>
- DuPaul, G. J., Power, T. J., Anastopoulos, A. D., & Reid, R. (1998). *ADHD Rating Scale-IV: Checklists, norms, and clinical interpretation*. Guilford Press.
- Duschek, S., Muckenthaler, M., Werner, N., & del Paso, G. A. R. (2009). Relationships between features of autonomic cardiovascular control and cognitive performance. *Biological Psychology*, 81(2), 110–117. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2009.03.003>
- Duval, S., & Tweedie, R. (2000). Trim and fill: A simple funnel-plot-based method of testing and adjusting for publication bias in meta-analysis. *Biometrics*, 56(2), 455–463.
- Egger, M., Davey Smith, G., Schneider, M., & Minder, C. (1997). Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 315(7109), 629–634.
- Eisenbeck, N., Luciano, C., & Valdivia-Salas, S. (2018). Effects of a focused breathing mindfulness exercise on attention, memory, and mood: The importance of task characteristics. *Behavior Change*, 35(1), 54–70. <https://doi.org/10.1017/bec.2018.9>
- Essau, C. A., Muris, P., & Ederer, E. M. (2002). Reliability and validity of the Spence Children's Anxiety Scale and the Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders in German children. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 33(1), 1–18.
- Faurholt-Jepsen, M., Kessing, L. V., & Munkholm, K. (2017). Heart rate variability in bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 73, 68–80. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.12.007>
- Finney, S. J., & DiStefano, C. (2013). Nonnormal and categorical data in structural equation modeling. In *Structural equation modeling: A second course, 2nd ed.* (pp. 439–492). IAP Information Age Publishing.
- Geissler, J., Romanos, M., Hegerl, U., & Hensch, T. (2014). Hyperactivity and sensation seeking as autoregulatory attempts to stabilize brain arousal in ADHD and mania? *Attention Deficit and Hyperactivity Disorders*, 6(3), 159–173. <https://doi.org/10.1007/s12402-014-0144-z>
- Gnanavel, S., Sharma, P., Kaushal, P., & Hussain, S. (2019). Attention deficit hyperactivity disorder and comorbidity: A review of the literature. *World Journal of Clinical Cases*, 7(17), 2420–2426. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v7.i17.2420>
- Goldberg, S. B., Tucker, R. P., Greene, P. A., Davidson, R. J., Wampold, B. E., Kearney, D. J., & Simpson, T. L. (2018). Mindfulness-based interventions for psychiatric disorders: A

- systematic review and meta-analysis. *Clinical Psychology Review*, 59, 52–60. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2017.10.011>
- Graziano, P., & Derefinko, K. (2013). Cardiac vagal control and children's adaptive functioning: A meta-analysis. *Biological Psychology*, 94(1), 22–37. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2013.04.011>
- Grossman, P., & Taylor, E. W. (2007). Toward understanding respiratory sinus arrhythmia: Relations to cardiac vagal tone, evolution, and biobehavioral functions. *Biological Psychology*, 74(2), 263–285. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2005.11.014>
- Halle III, W. W., Raaijmakers, Q., Muris, P., & Meeus, W. (2005). Psychometric Properties of the Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders (SCARED) in the General Adolescent Population. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 44(3), 283–290. <https://doi.org/10.1097/00004583-200503000-00013>
- Hale, W. W., Crocetti, E., Raaijmakers, Q. A. W., & Meeus, W. H. J. (2011). A meta-analysis of the cross-cultural psychometric properties of the Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders (SCARED). *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 52(1), 80–90. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2010.02285.x>
- Hansen, A. L., Johnsen, B. H., & Thayer, J. F. (2003). Vagal influence on working memory and attention. *International Journal of Psychophysiology: Official Journal of the International Organization of Psychophysiology*, 48(3), 263–274. [https://doi.org/10.1016/s0167-8760\(03\)00073-4](https://doi.org/10.1016/s0167-8760(03)00073-4)
- Hariz, N., Bawab, S., Atwi, M., Tavitian, L., Zeinoun, P., Khani, M., Birmaher, B., Nahas, Z., & Maalouf, F. T. (2013). Reliability and validity of the Arabic Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders (SCARED) in a clinical sample. *Psychiatry Research*, 209(2), 222–228. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2012.12.002>
- Higgins, J. P. T., & Thompson, S. G. (2002). Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Statistics in Medicine*, 21(11), 1539–1558. <https://doi.org/10.1002/sim.1186>
- Howarth, A., Smith, J. G., Perkins-Porras, L., & Ussher, M. (2019). Effects of Brief Mindfulness-Based Interventions on Health-Related Outcomes: A Systematic Review. In *Mindfulness* (Vol. 10, Issue 10, pp. 1957–1968). <https://doi.org/10.1007/s12671-019-01163-1>
- Hoyer, D., Maestri, R., La Rovere, M. T., & Pinna, G. D. (2008). Autonomic response to cardiac dysfunction in chronic heart failure: A risk predictor based on autonomic information flow. *Pace-Pacing and Clinical Electrophysiology*, 31(2), 214–220. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2007.00971.x>
- Hu, L., & Bentler, P. M. (1999). Cutoff criteria for fit indexes in covariance structure analysis: Conventional criteria versus new alternatives. *Structural Equation Modeling: A Multidisciplinary Journal*, 6(1), 1–55. <https://doi.org/10.1080/10705519909540118>
- 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>
- Koenig, J., Rash, J. A., Campbell, T. S., Thayer, J. F., & Kaess, M. (2017). A meta-analysis on sex differences in resting-state vagal activity in children and adolescents. *Frontiers in Physiology*, 8(AUG). <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00582>
- Koenig, J., Rash, J. A., Kemp, A. H., Buchhorn, R., Thayer, J. F., & Kaess, M. (2017). Resting-state vagal tone in attention-deficit (hyperactivity) disorder: A meta-analysis. *World Journal of Biological Psychiatry*, 18(4), 256–267. Scopus.
<https://doi.org/10.3109/15622975.2016.1174300>
- Koenig, J., & Thayer, J. F. (2016). Sex differences in healthy human heart rate variability: A meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 64, 288–310.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.03.007>
- La Rovere, M. T., Bigger, J. T., Marcus, F. I., Mortara, A., & Schwartz, P. J. (1998). Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. *Lancet*, 351(9101), 478–484.
- La Rovere, M. T., Pinna, G. D., Hohnloser, S. H., Marcus, F. I., Mortara, A., Nohara, R., Bigger, J. T. J., Camm, A. J., & Schwartz, P. J. (2001). Baroreflex sensitivity and heart rate variability in the identification of patients at risk for life-threatening arrhythmias: Implications for clinical trials. *Circulation*, 103(16), 2072–2077.
<https://doi.org/10.1161/01.cir.103.16.2072>
- 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>
- 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>
- Lackschewitz, H., Huether, G., & Kroener-Herwig, B. (2008). Physiological and psychological stress responses in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Psychoneuroendocrinology*, 33(5), 612–624.
<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2008.01.016>
- Lee, J., & Park, S. (2006). The role of stimulus salience in CPT-AX performance of schizophrenia patients. *Schizophrenia Research*, 81(2–3), 191–197.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2005.08.015>
- Little, R. J. A., & Rubin, D. B. (1987). *Statistical analysis with missing data*. Wiley.
- Luman, M., Oosterlaan, J., Hyde, C., van Meel, C. S., & Sergeant, J. A. (2007). Heart rate and reinforcement sensitivity in ADHD. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 48(9), 890–898. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2007.01769.x>

- Mahone, E. M., & Denckla, M. B. (2017). Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Historical Neuropsychological Perspective. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 23(9–10), 916–929. <https://doi.org/10.1017/S1355617717000807>
- Malik, M. (1996). Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *European Heart Journal Circulation*, 17, 354–381.
- Mankus, A. M., Aldao, A., Kerns, C., Mayville, E. W., & Mennin, D. S. (2013). Mindfulness and heart rate variability in individuals with high and low generalized anxiety symptoms. *Behaviour Research and Therapy*, 51(7), 386–391. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2013.03.005>
- May, O., & Arildsen, H. (2000). Assessing cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes mellitus—How many tests to use? *Journal of Diabetes and Its Complications*, 14(1), 7–12. [https://doi.org/10.1016/S1056-8727\(00\)00062-3](https://doi.org/10.1016/S1056-8727(00)00062-3)
- Meredith, W. (1993). Measurement invariance, factor analysis, and factorial invariance. *Psychometrika*, 58(4), 525–543. <https://doi.org/10.1007/BF02294825>
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G., & PRISMA Group. (2010). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *International Journal of Surgery (London, England)*, 8(5), 336–341. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2010.02.007>
- Monga, S., Birmaher, B., Chiappetta, L., Brent, D., Kaufman, J., Bridge, J., & Cully, M. (2000). Screen for Child Anxiety-Related Emotional Disorders (SCARED): Convergent and divergent validity. *Depression and Anxiety*, 12(2), 85–91. [https://doi.org/10.1002/1520-6394\(2000\)12:2<85::AID-DA4>3.0.CO;2-2](https://doi.org/10.1002/1520-6394(2000)12:2<85::AID-DA4>3.0.CO;2-2)
- Monk, C., Kovelenco, P., Ellman, L. M., Sloan, R. P., Bagiella, E., Gorman, J. M., & Pine, D. S. (2001). Enhanced stress reactivity in pediatric anxiety disorders: Implications for future cardiovascular health. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 4(2), 199–206. <https://doi.org/10.1017/S146114570100236X>
- Muhtadie, L., Koslov, K., Akinola, M., & Mendes, W. B. (2015). Vagal flexibility: A physiological predictor of social sensitivity. *Journal of Personality and Social Psychology*, 109(1), 106–120. <https://doi.org/10.1037/pspp0000016>
- Oliver, M. L., Nigg, J. T., Cassavaugh, N. D., & Barks, R. W. (2012). Behavioral and Cardiovascular Responses to Frustration During Simulated Driving Tasks in Young Adults With and Without Attention Disorder Symptoms. *Journal of Attention Disorders*, 16(6), 478–490. <https://doi.org/10.1177/1087054710397132>
- Osborne, J. (2008). *Best Practices in Quantitative Methods*. SAGE Publications, Inc. <https://doi.org/10.4135/9781412995627>
- Oswald, W. D., Hagen, B., & Brickenkamp, R. (1997). Testrezenion zu Test d2-Aufmerksamkeits-Belastungs-Test. [A review of the Test d2—Attention Deficit Test.]. *Zeitschrift Für Differentielle Und Diagnostische Psychologie*, 18(1–2), 87–89.

- Pliszka, S. R. (1989). Effect of anxiety on cognition, behavior, and stimulant response in ADHD. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 28(6), 882–887. <https://doi.org/10.1097/00004583-198911000-00012>
- Pliszka, S. R. (2019). ADHD and Anxiety: Clinical Implications. *Journal of Attention Disorders*, 23(3), 203–205. <https://doi.org/10.1177/1087054718817365>
- Polanczyk, G. V., Willcutt, E. G., Salum, G. A., Kieling, C., & Rohde, L. A. (2014). ADHD prevalence estimates across three decades: An updated systematic review and meta-regression analysis. *International Journal of Epidemiology*, 43(2), 434–442. <https://doi.org/10.1093/ije/dyt261>
- Porges, S. W. (2001). The polyvagal theory: Phylogenetic substrates of a social nervous system. *International Journal 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, S86-90. <https://doi.org/10.3949/ccjm.76.s2.17>
- Putnick, D. L., & Bornstein, M. H. (2016). Measurement Invariance Conventions and Reporting: The State of the Art and Future Directions for Psychological Research. *Developmental Review: DR*, 41, 71–90. <https://doi.org/10.1016/j.dr.2016.06.004>
- Quintana, D. S., & Heathers, J. A. J. (2014). Considerations in the assessment of heart rate variability in biobehavioral research. *Frontiers in Psychology*, 5, 805. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.00805>
- Rajendra Acharya, U., Paul Joseph, K., Kannathal, N., Lim, C. M., & Suri, J. S. (2006). Heart rate variability: A review. *Medical & Biological Engineering & Computing*, 44(12), 1031–1051. <https://doi.org/10.1007/s11517-006-0119-0>
- Rash, J. A., & Aguirre-Camacho, A. (2012). Attention-deficit hyperactivity disorder and cardiac vagal control: A systematic review. *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders*, 4(4), 167–177. Scopus. <https://doi.org/10.1007/s12402-012-0087-1>
- Reimherr, F. W., Marchant, B. K., Gift, T. E., & Steans, T. A. (2017). ADHD and Anxiety: Clinical Significance and Treatment Implications. *Current Psychiatry Reports*, 19(12), 109. <https://doi.org/10.1007/s11920-017-0859-6>
- Robe, A., Dobrean, A., Cristea, I. A., Pasarelu, C. R., & Predescu, E. (2019). Attention-deficit/hyperactivity disorder and task-related heart rate variability: A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 99, 11–22. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.01.022>
- Schmitz, J., Krämer, M., Tuschen-Caffier, B., Heinrichs, N., & Blechert, J. (2011). Restricted autonomic flexibility in children with social phobia. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 52(11), 1203–1211. Scopus. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2011.02417.x>

- Schubiner, H., Hassunizadeh, B., & Kaczynski, R. (2006). A controlled study of autonomic nervous system function in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder treated with stimulant medications: Results of a pilot study. *Journal of Attention Disorders*, *10*(2), 205–211. <https://doi.org/10.1177/1087054706288108>
- Shaw, M. (2005). *The Hobbit*. HarperCollins Audiobooks.
- Sherman, S. A., Eisen, S., Burwinkle, T. M., & Varni, J. W. (2006). The PedsQL™ Present Functioning Visual Analogue Scales: Preliminary reliability and validity. *Health and Quality of Life Outcomes*, *4*, 75. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-4-75>
- Singer, D. H., Martin, G. J., Magid, N., Weiss, J. S., Schaad, J. W., Kehoe, R., Zheutlin, T., Fintel, D. J., Hsieh, A. M., & Lesch, M. (1988). Low heart rate variability and sudden cardiac death. *Journal of Electrocardiology*, *21 Suppl*, S46-55. [https://doi.org/10.1016/0022-0736\(88\)90055-6](https://doi.org/10.1016/0022-0736(88)90055-6)
- Skinner, L. C., & Chu, B. C. (2014). Cross-ethnic measurement invariance of the SCARED and CES-D in a youth sample. *Psychological Assessment*, *26*(1), 332–337. <https://doi.org/10.1037/a0035092>
- Su, L., Wang, K., Fan, F., Su, Y., & Gao, X. (2008). Reliability and validity of the screen for child anxiety-related emotional disorders (SCARED) in Chinese children. *Journal of Anxiety Disorders*, *22*(4), 612–621. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2007.05.011>
- Suess, P. E., Porges, S. W., & Plude, D. J. (1994). Cardiac vagal tone and sustained attention in school-age children. *Psychophysiology*, *31*(1), 17–22.
- Tannock, R., Campbell, B., Seymour, P., Ouellet, D., Soares, H., Wang, P., & Chappell, P. (2008). Towards a Biological Understanding of ADHD and the Discovery of Novel Therapeutic Approaches. In *Animal and Translational Models for CNS Drug Discovery*. Academic Press.
- Tannock, R., Ickowicz, A., & Schachar, R. (1995). Differential effects of methylphenidate on working memory in ADHD children with and without comorbid anxiety. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *34*(7), 886–896. <https://doi.org/10.1097/00004583-199507000-00012>
- Thayer, J. F., Loerbroks, A., & Sternberg, E. M. (2011). Inflammation and cardiorespiratory control: The role of the vagus nerve. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, *178*(3), 387–394. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2011.05.016>
- Thome, J., Ehli, A.-C., Fallgatter, A. J., Krauel, K., Lange, K. W., Riederer, P., Romanos, M., Taurines, R., Tucha, O., Uzbekov, M., & Gerlach, M. (2012). Biomarkers for attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). A consensus report of the WFSBP task force on biological markers and the World Federation of ADHD. *The World Journal of Biological Psychiatry: The Official Journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, *13*(5), 379–400. <https://doi.org/10.3109/15622975.2012.690535>
- Tonhajzerova, I., Farsky, I., Mestanik, M., Visnovcova, Z., Mestanikova, A., Hrtanek, I., & Ondrejka, I. (2016). Symbolic dynamics of heart rate variability—A promising tool to investigate cardiac sympathovagal control in attention-deficit/hyperactivity disorder

- (ADHD)? *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 94(6), 579–587. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2015-0375>
- van Lang, N. D. J., Tulen, J. H. M., Kallen, V. L., Rosbergen, B., Dieleman, G., & Ferdinand, R. F. (2007). Autonomic reactivity in clinically referred children attention-deficit/hyperactivity disorder versus anxiety disorder. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 16(2), 71–78. <https://doi.org/10.1007/s00787-006-0575-y>
- Van Roon, A. M., Mulder, L. J. M., Althaus, M., & Mulder, G. (2004). Introducing a baroreflex model for studying cardiovascular effects of mental workload. *Psychophysiology*, 41(6), 961–981. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2004.00251.x>
- Ward, A. R., Alarcón, G., Nigg, J. T., & Musser, E. D. (2015). Variation in Parasympathetic Dysregulation Moderates Short-term Memory Problems in Childhood Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 43(8), 1573–1583. Scopus. <https://doi.org/10.1007/s10802-015-0054-3>
- Wells, G., Shea, B., O’Connell, D., Peterson, J., Welch, V., Losos, M., & Tugwell, P. (2014). *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of non-randomized studies in meta-analysis*. Ottawa Health Research Institute, Ottawa, Ontario.
- Xue, J., Zhang, Y., Huang, Y., & Tusconi, M. (2019). A meta-analytic investigation of the impact of mindfulness-based interventions on ADHD symptoms. *Medicine (United States)*, 98(23), e15957. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000015957>
- Zaninotto, L., Solmi, M., Toffanin, T., Veronese, N., Cloninger, C. R., & Correll, C. U. (2016). A meta-analysis of temperament and character dimensions in patients with mood disorders: Comparison to healthy controls and unaffected siblings. *Journal of Affective Disorders*, 194, 84–97. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.12.077>
- Zou, L., Sasaki, J. E., Wei, G.-X., Huang, T., Yeung, A. S., Neto, O. B., Chen, K. W., & Hui, S. S.-C. (2018). Effects of Mind(-)Body Exercises (Tai Chi/Yoga) on Heart Rate Variability Parameters and Perceived Stress: A Systematic Review with Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of Clinical Medicine*, 7(11). <https://doi.org/10.3390/jcm7110404>