

Valutazione Psicofisiologica della Reattività Emozionale nell'Ipertensione Arteriosa Essenziale

Cap. 1- La pressione arteriosa e l'ipertensione

1.1 – La pressione arteriosa.....	1
1.1.1 – La misurazione della pressione arteriosa.....	2
1.1.2 – Fattori che influenzano la Pressione Arteriosa.....	4
1.1.3 – Meccanismi di regolazione della pressione arteriosa ...	5
1.2 – L'Ipertensione arteriosa.....	15
1.2.1– Inquadramento diagnostico dell'ipertensione arteriosa.....	18
1.2.2– Fattori implicati nell'insorgenza dell'Ipertensione essenziale.....	20

Cap. 2 – La reattività cardiovascolare

2.1 – La reattività cardiovascolare ad eventi esterni	35
2.1.1 – Lo squilibrio autonomo.....	42
2.2 – Reattività cardiovascolare e ipertensione.....	50
2.2.1– Ipotesi patogenetiche dell'ipertensione arteriosa essenziale.....	52
2.3 – Diversi pattern di reattività cardiovascolare.....	56
2.4 – Studio della reattività cardiovascolare in laboratorio.....	60
2.4.1–Valore predittivo e generalizzabilità dei test di laboratorio.....	68

Cap.3 – Gli studi

3.1 – Introduzione generale.....	73
3.2 – Esperimento 1: Reattività cardiovascolare di soggetti ipertesi e normotesi in risposta ad un compito attivo psicosociale.....	80
3.2.1 – Introduzione	80
3.2.2 – Metodo.....	82
3.2.3 – Risultati.....	87
3.2.4 – Discussione.....	90
3.3 – Esperimento 2: Attivazione cardiovascolare in risposta a speech test con diverso contenuto emozionale negli ipertesi.....	91
3.3.1 – Introduzione.....	91
3.3.2 – Metodo.....	93

3.3.3 – Risultati.....	97
3.3.4 – Discussione.....	100
3.4 – Esperimento 3: Modulazione affettiva della risposta cardiovascolare e del riflesso di startle nei soggetti ipertesi e normotesi durante la visione passiva di immagini emozionali.....	102
3.4.1 – Introduzione.....	102
3.4.2 – Metodo.....	104
3.4.3 – Risultati.....	113
3.4.4 – Discussione.....	128
Cap.4 – Discussione generale e conclusioni.....	133
Bibliografia.....	139

Capitolo 1. La pressione arteriosa e l'ipertensione

1.1 La pressione arteriosa

Il sangue che scorre nel nostro corpo esercita una pressione contro le pareti dei vasi sanguigni direttamente proporzionale alla quantità del sangue e inversamente proporzionale al diametro dei vasi.

La Pressione Arteriosa (PA) indica la forza con cui il sangue spinge sulle pareti delle arterie, secondo l'equazione:

$$PA = \text{Gittata Cardiaca} \times \text{Resistenze Periferiche Totali}$$

La Gittata Cardiaca (GC), espressa in litri, indica il volume di sangue pompato dal cuore in un minuto. Essa dipende dalla Gittata Sistolica (GS), cioè il volume del sangue spinto dal ventricolo sinistro nel circolo ad ogni battito, e dalla Frequenza Cardiaca (FC), il numero di pulsazioni cardiache che hanno luogo in ogni minuto, che dipende dalla stimolazione nervosa e ormonale. La GS a sua volta è influenzata da altri fattori, in particolar modo dal ritorno venoso, quindi dalla quantità di sangue che dalla circolazione periferica ritorna al cuore. Il ritorno venoso ha un effetto sulla GS in base alla Legge di Frank-Starling, secondo la quale all'aumentare delle quantità di sangue che affluisce al cuore, le pareti del miocardio subiscono uno stiramento che determina una contrazione muscolare più energica, in modo da espellere dai ventricoli una maggiore quantità di sangue ed evitare il ristagno venoso.

Le Resistenze Periferiche Totali (RPT) indicano la resistenza al flusso ematico lungo i vasi. Su di esse influiscono la viscosità del sangue, e soprattutto il diametro dei vasi. Il SNA regola questo diametro provocando vasocostrizione o vasodilatazione. La vasocostrizione aumenta la resistenza, mentre la vasodilatazione la diminuisce.

I valori assunti dalla PA sono quindi il prodotto di un delicato e complesso bilanciamento di questi fattori e altri ancora, come verrà illustrato in seguito.

1.1.1 La misurazione della Pressione Arteriosa

La PA oscilla continuamente tra un valore massimo che corrisponde alla fase sistolica del ciclo cardiaco (PA sistolica), quando i ventricoli si contraggono per espellere il sangue, ed un valore minimo, che corrisponde alla fase diastolica del ciclo cardiaco (PA diastolica), quando i ventricoli si trovano in uno stato di rilassamento e il sangue fluisce al loro interno. Oltre alla PA sistolica (PAS) e diastolica (PAD), viene spesso calcolata anche una PA media (PAM), che non è costituita dalla media aritmetica tra PA sistolica e diastolica, ma è espressa dalla formula

$$P_{am} = P_{ad} + (P_{as} - P_{ad})/3$$

I valori assunti dalla PA si esprimono in millimetri di mercurio (mmHg). La misurazione diretta dei valori pressori si attua per mezzo di tecniche piuttosto invasive, come l'inserimento di un trasduttore in un'arteria per mezzo di un catetere, ed è per questo limitata al solo ambito medico-chirurgico.

Solitamente, nella pratica sia clinica che sperimentale, per la misurazione della PA si utilizzano metodi indiretti, non invasivi, che tuttavia sono considerati affidabili.

Il metodo più comunemente usato è il metodo auscultatorio, che si basa sull'occlusione di un'arteria, solitamente l'arteria brachiale, per mezzo di un manicotto gonfiabile collegato ad uno sfigmomanometro Riva-Rocci. Quando il manicotto viene progressivamente sgonfiato, il sangue, ricominciando a fluire attraverso il vaso parzialmente occluso, produce dei rumori caratteristici detti rumori di Korotkoff, rilevabili per mezzo di un fonendoscopio precedentemente posizionato in corrispondenza dell'arteria. Leggendo sullo sfigmomanometro il valore pressorio corrispondente al primo di questi suoni si ottiene una misura della pressione sistolica, mentre il valore pressorio registrato in corrispondenza della cessazione dei suoni, quando l'arteria è tornata allo stato iniziale, corrisponde alla pressione diastolica (Brener e Connally, 1986, Pennisi e Sarlo,

1998). Questo metodo viene considerato il metodo di riferimento tra quelli indiretti, grazie alla sua semplicità e ad una buona correlazione tra queste misurazioni e quelle ottenute con metodi diretti.

Il metodo oscillometrico è molto utilizzato nei sistemi di misurazione automatici, si basa sulla misura delle vibrazioni (oscillazioni) della parete di un'arteria soggetta a compressione decrescente, a partire dalla completa occlusione, per mezzo di un manicotto gonfiabile. Il manicotto trasmette le oscillazioni del vaso all'unità centrale dell'apparecchio, che rileva la PA sistolica, diastolica e media sulla base, rispettivamente, dell'aumento iniziale delle oscillazioni pressorie quando il sangue ricomincia a fluire nell'arteria ancora parzialmente occlusa, la pressione immediatamente precedente alla cessazione delle oscillazioni e la pressione corrispondente alla massima ampiezza delle oscillazioni (Brownley et al., 2000)

Questi due metodi indiretti hanno lo svantaggio di non poter fornire misurazioni continue della PA, perché l'impedimento prolungato al flusso del sangue procura stasi ematica, con conseguente alterazione dei valori pressori, e dolore ischemico. Sia nella pratica clinica che in quella sperimentale, tuttavia, si ha spesso la necessità di monitorare la PA in modo continuo per periodi più o meno lunghi di tempo.

A questo scopo sono stati sviluppati dei dispositivi di monitoraggio della PA che utilizzano il principio dello "scarico vascolare" osservato dal medico ceco Jan Peñáz: se viene applicata una pressione esterna ad un'arteria per mezzo di un manicotto gonfiabile, e se questa pressione esterna viene regolata continuamente in modo da essere in ogni momento uguale a quella all'interno dell'arteria, la pressione trasmurale si azzerà e le variazioni di distensione del vaso, provocate dalle variazioni pressorie, vengono trasmesse in modo fedele attraverso il manicotto e possono essere registrate (Pennisi e Sarlo, 1998).

Uno degli strumenti più usati basati su questo metodo è il FINAPRES (FINger Arterial blood PRESSure monitor, Ohmeda, Englewood, Colorado), che si serve di una sonda pletismografica dotata di un servo-sistema di tipo pneumatico

applicata alla falange mediana del dito medio. La sonda pletismografica rileva il volume del sangue e fa sì che il servo-sistema pneumatico si gonfi e si sgonfi in modo da mantenere costante il volume dell'arteria. La PA viene quindi misurata in funzione della pressione esercitata dal servo-sistema sull'arteria (Brownley et al., 2000).

1.1.2. Fattori che influenzano la Pressione Arteriosa

La PA a riposo in un giovane adulto sano misura approssimativamente 120mmHg per quanto riguarda la PA sistolica e 80mmHg per quanto riguarda la PA diastolica.

La PA tuttavia, dipendendo come abbiamo visto da moltissime variabili, può facilmente essere alterata momentaneamente o, come verrà illustrato in seguito, anche stabilmente.

L'esercizio fisico causa un aumento della PA sia sistolica che diastolica, proporzionale all'intensità dell'esercizio stesso, dovuto all'incremento delle richieste metaboliche del tessuto muscolare, che richiede un maggiore apporto di sangue. Tuttavia la pratica regolare di esercizio fisico ha un'azione protettiva nei confronti del sistema cardiovascolare (cfr. paragrafo 1.2.2.)

La PA inoltre segue un ritmo circadiano: è più elevata al mattino, per poi ridursi leggermente nelle ore successive, e aumentare di nuovo verso sera. Durante il sonno invece la PA tende a scendere al di sotto dei valori registrati durante lo stato di veglia.

Sia l'età che il genere influiscono sulla PA; infatti, nel quadro di una generale tendenza all'aumento dei valori pressori con l'avanzare dell'età, a causa di un'inevitabile irrigidimento dei vasi, gli uomini tendono in età giovanile ad avere una PA più elevata delle donne, mentre in età senile si verifica il contrario. È stato ipotizzato che questo aumento del rischio ipertensivo nelle donne, in particolare dopo i sessant'anni, sia dovuto alle ingenti modificazioni ormonali

che hanno inizio con l'instaurarsi della menopausa, ed in particolare alla cessazione della funzione protettiva degli estrogeni (Saab, 1989).

Molte sostanze hanno un effetto diretto o indiretto sulla PA, come ad esempio il cloruro di sodio, cioè il comune sale da cucina contenuto nei cibi, il fumo di sigaretta, l'alcool, farmaci, sostanze psicotrope che influiscono sul sistema nervoso centrale e autonomo, come cannabis, eroina, cocaina, anfetamine (cfr paragrafo 1.2.2)

Per la salute dell'organismo, è importante che le modificazioni della PA rimangano entro un range contenuto. Infatti sia un eccessivo incremento che un eccessivo decremento della PA possono portare a pericolose conseguenze.

1.1.3 Meccanismi di regolazione della Pressione Arteriosa

Per mantenere sotto controllo la PA l'organismo utilizza diversi meccanismi, a breve, medio e lungo termine, che entrano in gioco nel caso di modificazioni pressorie. Questi meccanismi di regolazione sono illustrati in figura 1.1. In ascissa viene riportato il tempo dopo la variazione acuta di pressione in cui comincia ad agire ogni meccanismo, in ordinata viene indicata l'efficienza del sistema, cioè quanta della variazione pressoria è in grado di correggere il meccanismo.

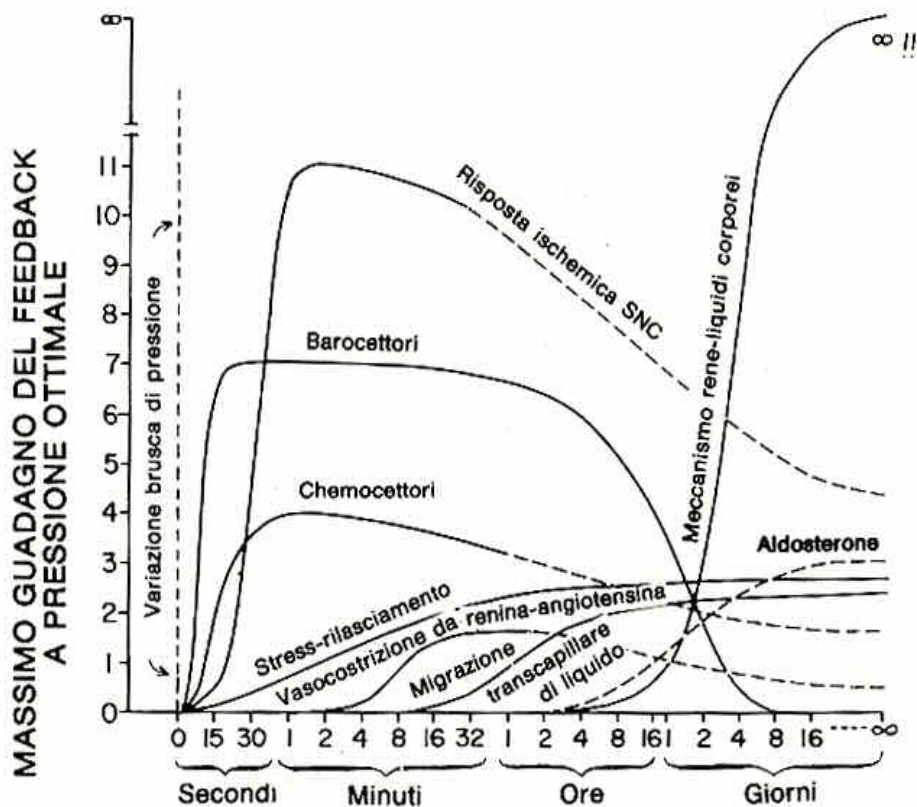


Figura 1.1: Potenza dei vari meccanismi di controllo della pressione arteriosa a diversi intervalli di tempo dalla comparsa di una brusca variazione della pressione (da Guyton, 1987).

Meccanismi a breve termine

Entro pochi secondi da una brusca modificazione della PA cominciano a reagire tre diversi meccanismi di controllo di natura nervosa: il meccanismo barocettivo, il meccanismo ischemico del Sistema Nervoso Centrale (SNC) e il meccanismo chemocettivo (Guyton, 1987)

Il più semplice e rapido meccanismo di controllo pressorio è costituito dai barocettori, recettori situati nel seno carotideo e arco aortico. Da questi recettori si origina una continua scarica di impulsi nervosi, la cui frequenza aumenta o diminuisce in relazione al grado di stiramento delle pareti delle arterie dove sono situati. I barocettori mandano questi segnali al SNC attraverso il nervo di Hering e il glossofaringeo, per quanto riguarda i recettori posti nel seno carotideo, e

attraverso il nervo vago, per quanto riguarda i recettori posti nell'arco aortico (Brownley et al., 2000) (fig 1.2).

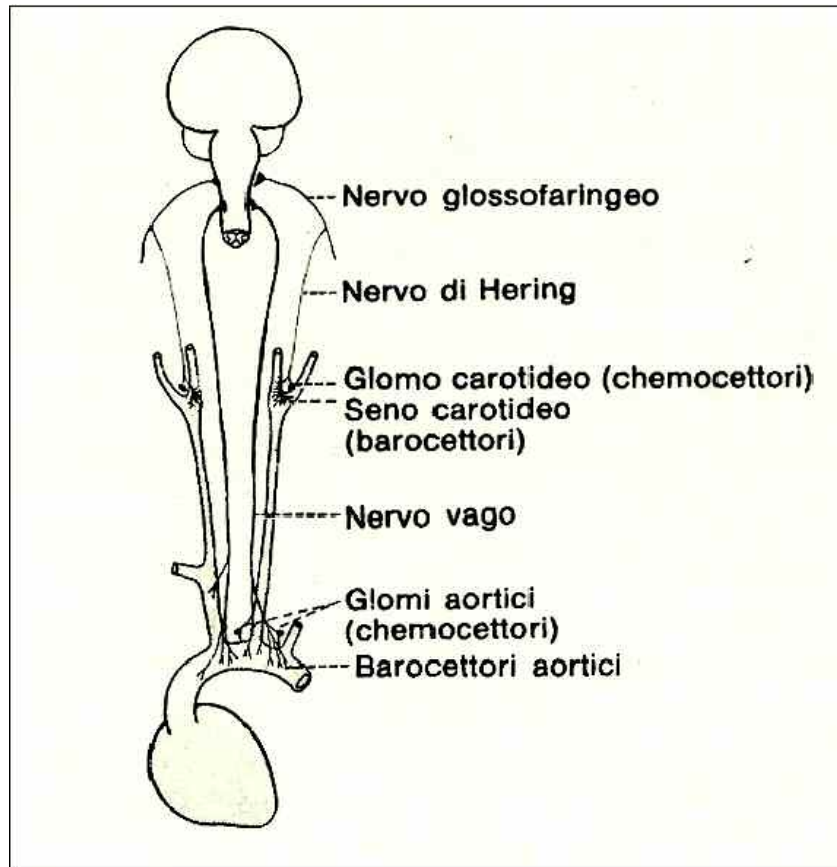


Figura 1.2: Il sistema barocettivo (da Guyton, 1987)

Questi segnali arrivano al nucleo del tratto solitario, situato nel bulbo, provocando, nel caso di una reazione ad un incremento pressorio, una riduzione della gittata cardiaca e del tono vascolare. La riduzione della gittata cardiaca è mediata da un aumento del tono vagale che porta a una riduzione della frequenza cardiaca, mentre la diminuzione del tono simpatico causa decremento della contrattilità miocardica, e vasodilatazione, con conseguente riduzione della PA (Guyton, 1991). Nel caso di un decremento pressorio il riflesso barocettivo provoca invece un decremento del tono vagale e un incremento del tono simpatico, con effetti opposti.

La sensibilità dei barocettori è inversamente relata al livello basale di PA. Quindi nel caso di un individuo con PA stabilmente elevata (Ipertensione), sarà necessaria una modificazione pressoria più consistente per innescare il meccanismo barocettivo, rispetto ad un individuo con valori pressori più bassi. Inoltre, la sensibilità dei barocettori può subire delle modificazioni transienti a seconda del livello pressorio mantenuto per un certo periodo di tempo, per esempio durante un'attività fisica sostenuta (Brownley et al., 2000).

Un secondo meccanismo di controllo si attua tramite i chemocettori, cellule chemosensibili situate in piccoli organi (1-2 mm di diametro) distribuiti in due corpi carotidei, situati alle biforcazioni delle due arterie carotidi, e vari corpi aortici. I chemocettori vengono stimolati dalla ridotta quantità di ossigeno e dall'eccessiva quantità di anidride carbonica che si verificano quando si riduce il flusso sanguigno. Questi recettori trasmettono il segnale a fibre nervose che decorrono, insieme alle fibre provenienti dal barocettori, lungo il nervo di Hering e il vago fino a raggiungere il centro vasomotore.

Questo meccanismo non è pienamente efficiente fino a quando la pressione media non sia scesa al di sotto di 80 mmHg (Guyton, 1987).

Il meccanismo di controllo ischemico viene attivato solamente quando l'afflusso di sangue al cervello diventa troppo basso per mantenere il normale livello di attività dei neuroni. I neuroni del centro vasomotore, situato nella parte caudale del tronco encefalico, rispondono alla deficienza ematica stimolando l'attività cardiovascolare attraverso il sistema nervoso simpatico, in modo da incrementare la pressione arteriosa, molto spesso al massimo livello consentito dalla pompa cardiaca (Guyton, 1991).

Questo meccanismo è in grado di innalzare moltissimo la PA, ma non manifesta la sua piena attività fino a quando la PA media non sia scesa al di sotto di 50 mmHg, per questo non si può considerare un meccanismo per il normale controllo della pressione, ma come un sistema di emergenza (Guyton, 1987).

Meccanismi a medio termine

Altri meccanismi di controllo, questa volta di natura ormonale, cominciano ad operare alcuni minuti dopo l'azione dei meccanismi neurali. Il meccanismo vasocostrittore adrenalina-noradrenalina si basa sulla diffusione nel circolo sanguigno di questi due ormoni da parte della midollare del surrene, stimolata dall'aumento del tono simpatico causata dai meccanismi di regolazione neurali. L'azione di adrenalina e noradrenalina ha lo stesso effetto della stimolazione simpatica diretta, cioè vasocostrizione e stimolazione cardiaca, quindi, i vari riflessi che regolano la PA mediante eccitazione simpatica, fanno innalzare la pressione in due modi: per stimolazione diretta del sistema cardiocircolatorio, e tramite l'adrenalina e noradrenalina immesse nel circolo sanguigno dalla midollare del surrene. Questi ormoni restano in circolo alcuni minuti, prima di essere degradati dall'organismo, e quindi mantengono uno stato di eccitazione leggermente più protratto; inoltre gli ormoni sono in grado di raggiungere distretti del sistema vascolare privi di una diretta innervazione simpatica, come le metarteriole (Guyton, 1987).

Il meccanismo vasocostrittore renina-angiotensina, illustrato schematicamente in figura 1.3, si basa sull'azione dei reni, che reagiscono ad un brusco abbassamento della PA liberando nel sangue un enzima, la renina, che è in grado di staccare la parte terminale di una proteina plasmatica, detta substrato della renina, liberando così un'altra proteina denominata angiotensina I. Quest'ultima viene convertita, all'interno dei piccoli vasi polmonari, in angiotensina II ad opera di un enzima convertitore. L'angiotensina II provoca innalzamento della pressione innanzitutto grazie alle sue proprietà fortemente vasocostrittrici, ma anche in misura minore grazie agli effetti sui reni, diminuendone transitoriamente la funzione escretoria sia di sale che di acqua, e stimolando la corteccia del surrene a secernere aldosterone, che contribuisce a diminuire ulteriormente la quantità di sale e di acqua escreta dai reni, determinando quindi un aumento del volume del sangue (Brownley et al., 2000).

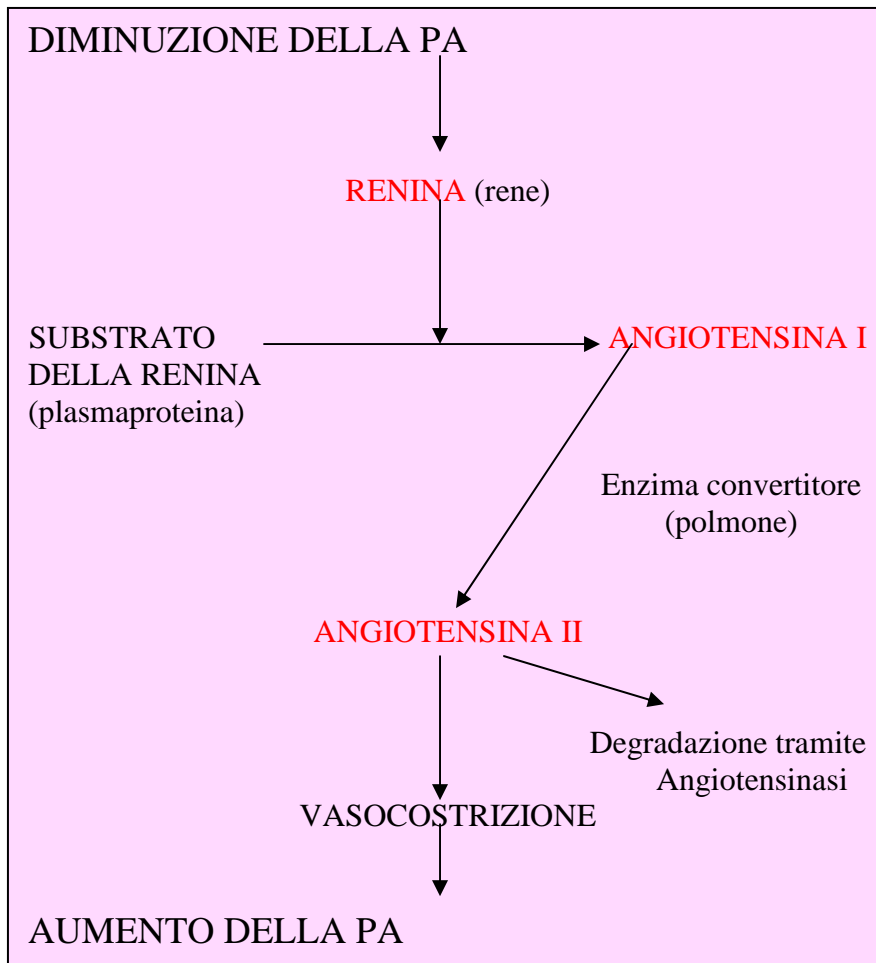


Figura 1.3: Meccanismo vasocostrittore renina –angiotensina. (Da Guyton 1986, modificato)

Mentre la renina rimane in circolo anche per un’ora, continuando a produrre angiotensina I, l’angiotensina II rimane attiva per circa un minuto prima di essere degradata da alcuni enzimi presenti nel sangue e definiti angiotensinasi.

Un altro ormone che provoca una forte vasocostrizione è la vasopressina, secreta dall’ipotalamo attraverso l’ipofisi posteriore in concomitanza di notevoli abbassamenti della PA. La vasopressina è un vasocostrittore ancora più potente dell’angiotensina, e sembra avere un ruolo importante nel ripristinare i normali livelli pressori quando questi cadono a livelli pericolosamente bassi.

Inoltre, la vasopressina partecipa indirettamente anche al controllo a lungo termine della PA mediante il suo effetto di riduzione della diuresi.

Meccanismi a lungo termine

I meccanismi descritti finora hanno tutti il limite di non essere in grado, da soli, di ristabilire del tutto la normalità. Sono dei meccanismi di emergenza che lavorano per mantenere la PA il più vicina possibile ai valori di base, prima che possa entrare in gioco un meccanismo più potente che possa ristabilire del tutto la condizione ottimale.

Il sistema reni-fluidi corporei è in grado di mantenere questo controllo a lungo termine (figura 1.4).

Un aumento della PA provoca un notevole incremento della escrezione di acqua e cloruro di sodio da parte dei reni. Questo fenomeno è noto come diuresi e natriuresi da pressione. Ne consegue una diminuzione del liquido extracellulare e quindi del volume del sangue e di conseguenza una riduzione della PA, che torna verso valori normali, a causa della diminuzione del ritorno venoso e quindi della gittata cardiaca.

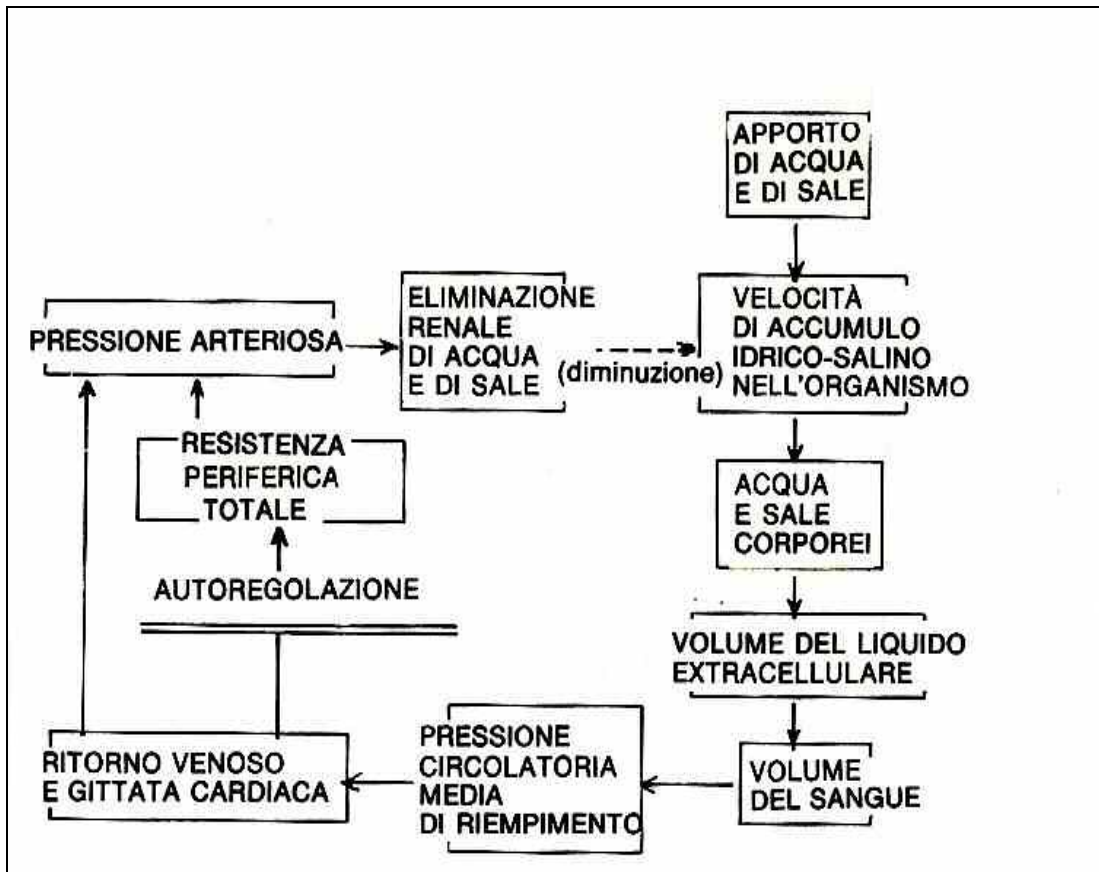


Figura 1.4: Schema del funzionamento del sistema reni-liquidi corporei per il controllo a lungo termine della PA (da Guyton, 1987). L'acqua e il sale ingeriti si accumulano nell'organismo, contribuendo all'aumento del volume del sangue e di conseguenza della pressione arteriosa. All'aumentare della PA, aumenta l'escrezione di acqua e sale, mantenendo il sistema in equilibrio.

Quando invece si verifica una riduzione della PA, i reni riducono l'eliminazione di liquidi, in modo da incrementare il volume del sangue e di conseguenza la pressione (Guyton, 1991).

La curva di eliminazione renale in figura 1.5 mostra gli effetti di differenti pressioni arteriose sulla quantità di fluidi escreti dai reni. Sotto i 40-60 mmHg di PA media, i reni non eliminano liquidi, ma sopra questo livello l'eliminazione di acqua e sale aumenta rapidamente in modo proporzionale alla pressione. Se la quantità di liquidi assunta è maggiore di quella eliminata, i fluidi in eccesso si accumulano nell'organismo fino a che non aumenta di pari passo l'eliminazione, viceversa se l'eliminazione di liquidi è maggiore dell'assunzione. Quindi

l'assunzione e l'eliminazione di liquidi devono esattamente compensarsi per mantenere l'omeostasi.

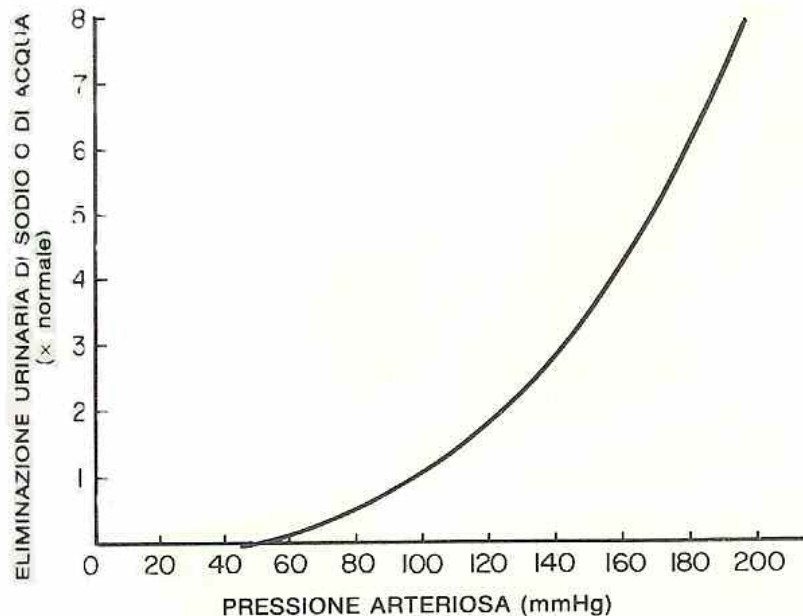


Figura 1.5: Tipica curva di eliminazione renale. Mostra il forte aumento dell'escrezione di acqua e sodio in funzione dell'aumento della PA (da Guyton, 1987).

Il sistema reni-fluidi corporei ha il pregio di essere in grado da solo di correggere del tutto le variazioni anormali della PA, ma ha il difetto di non agire rapidamente. Anche in condizioni ottimali, i primi effetti non si manifestano prima di un'ora, e possono passare diversi giorni prima che la PA ritorni a valori prossimi a quelli base, mentre in caso di importanti disturbi cardiovascolari il tempo richiesto può aumentare fino all'ordine delle settimane (Guyton, 1991).

Gli studi condotti su pazienti con ipertensione dovuta a patologie renali e non renali hanno molto contribuito a chiarire il ruolo fondamentale dei reni nel controllo del livello di PA a lungo termine (Kimura et al., 1987,1990).

Quando aumenta l'apporto di acqua e di cloruro di sodio, vari altri fattori, oltre all'aumento della PA, concorrono all'aumento dell'eliminazione di liquidi da parte dei reni. Infatti l'aumentato apporto di liquido provoca, come l'aumento

della pressione, diminuzione della secrezione di renina e di aldosterone (con conseguente diminuzione del riassorbimento del sodio), e diminuzione dell'attività simpatica diretta ai reni, che provoca una modica vasodilatazione delle arteriole afferenti, aumentando la velocità di filtrazione e di conseguenza la diuresi (Guyton, 1987).

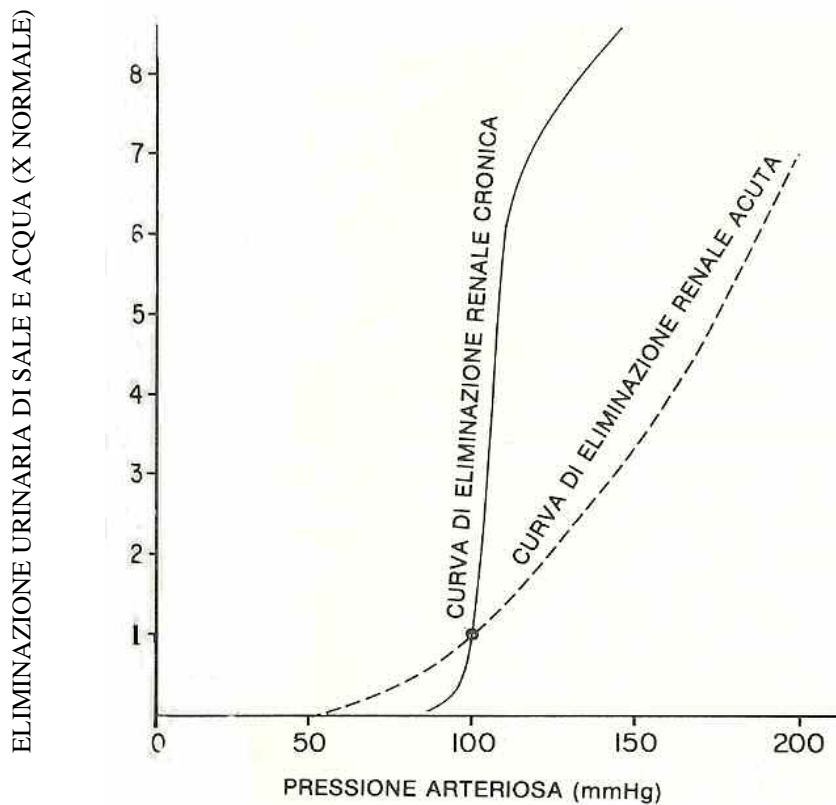


Figura 1.6: Confronto tra le curve di eliminazione renale acuta e cronica (da Guyton, 1987).

In figura 1.6 la curva “acuta” mostra l’effetto diretto della sola pressione arteriosa nel provocare l’aumento dell’escrezione di acqua e sodio da parte dei reni, mentre la curva “cronica” esprime la relazione tra la pressione arteriosa e l’eliminazione urinaria quando sono operanti tutti i fattori che intervengono a modificare quest’ultima, e mostra l’aumento del rapporto tra PA e escrezione urinaria che rende estremamente efficace questo meccanismo di regolazione.

Il sistema renina–angiotensina–aldosterone ha un ruolo non solo nella regolazione della PA a breve e medio termine, ma anche nella regolazione a lungo termine. In particolare due proprietà di questo sistema sono importanti a questo scopo: la vasocostrizione provocata dall'angiotensina II che induce aumento della RPT, e l'aumento della secrezione di aldosterone, che influenza la ritenzione dei liquidi da parte del rene, che a lungo termine può spostare il punto di equilibrio nella curva di eliminazione renale verso valori pressori più alti.

Esiste inoltre un altro effetto dell'angiotensina II, la sua capacità di influenzare direttamente la ritenzione di liquidi da parte del rene, senza la mediazione dell'aldosterone. L'esposizione prolungata all'angiotensina II è in grado da sola di provocare uno spostamento nella curva di eliminazione renale analogo se non maggiore a quello provocato dall'aldosterone, quindi entrambe le azioni dell'angiotensina, sia quella diretta che quella indiretta tramite l'aldosterone, sono in grado di provocare un consistente incremento a lungo termine della PA.

1.2 L'Ipertensione Arteriosa

Per Ipertensione arteriosa si intende un livello stabile di pressione arteriosa sopra la norma. Vengono considerati normali quei valori non generalmente associati a rischio cardiovascolare. Questi valori vengono definiti da apposite commissioni di esperti istituite da organizzazioni internazionali, come l'International Society of Hypertension, che fa parte dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, o nazionali come il Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC), facente riferimento al National Institute of Health, il Ministero della Salute degli Stati Uniti.

Nel corso degli anni la soglia oltre la quale si parla di ipertensione si è notevolmente abbassata, a causa di sempre nuovi dati epidemiologici che mettono in luce i rischi cardiovascolari associati a valori pressori una volta considerati normali.

Attualmente l'Organizzazione Mondiale della Sanità adotta i criteri indicati in Tabella1.

<i>OMS - Definizione e classificazione dei livelli di pressione arteriosa (mmHg)</i>		
<i>Categoria</i>	<i>Pas mmHg</i>	<i>Pad mmHg</i>
<i>Ottimale</i>	<120	<80
<i>Normale</i>	<130	<85
<i>Normale-alta</i>	130-139	85-89
<i>Ipertensione-stadio1</i>	140-159	90-99
<i>Sottogruppo Borderline</i>	140-149	90-94
<i>Ipertensione-stadio2</i>	160-179	100-109
<i>Ipertensione-stadio3</i>	≥180	≥110
<i>Ipertens. Sistolica Isolata</i>	≥140	<90
<i>Sottogruppo Borderline</i>	140-149	<90

Tabella 1: Classificazione dei livelli di PA secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (1999)

Vengono considerati non patologici i valori pressori al di sotto di 139 mmHg per la pressione sistolica e di 89 mmHg per la diastolica, benché l'obiettivo sia quello di mantenere i livelli al di sotto di 120 mmHg per la sistolica e 80 mmHg per la diastolica.

Da 140/90mmHg si parla invece di Ipertensione di grado via via più elevato (stadio1, 2 e 3). All'interno del 1° stadio si può identificare un sottogruppo di Ipertesi Borderline (140-149 mmHg sistolica, 90-94 mmHg diastolica). Questa definizione indica quei soggetti che non presentano valori pressori stabilmente elevati che permettano di collocarli in modo certo tra i soggetti con Ipertensione, ma che oscillano tra valori normali e valori patologici. A questi individui gli esperti attribuiscono una forte probabilità di sviluppare nel tempo Ipertensione conclamata (World Health Organization, 1999).

Il Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC) ha adottato, negli ultimi due report, il 6° del 1997 e il 7° del 2003, criteri ancora più restrittivi, illustrati in Tabella 2.

<i>JNC 6- Definizione e classificazione dei livelli di pressione arteriosa (mmHg)</i>		
<i>Categoria</i>	<i>Pas mmHg</i>	<i>Pad mmHg</i>
<i>Ottimale</i>	<120	<80
<i>Normale</i>	120-129	80-84
<i>Borderline</i>	130-139	85-89
<i>Ipertensione-stadio1</i>	140-159	90-99
<i>Ipertensione-stadio2</i>	160-179	100-109
<i>Ipertensione-stadio3</i>	≥180	≥110

Tabella 2: Classificazione dei livelli di PA secondo il 6° JNC (1997)

Secondo la classificazione elaborata nel 6° report del JNC nel 1997, la categoria Borderline non è una sottocategoria del 1° stadio dell'ipertensione, ma un range pressorio che, pur essendo più basso dell'ipertensione conclamata, presenta dal punto di vista epidemiologico un concreto rischio di trasformarsi nel tempo in ipertensione, soprattutto nel caso in cui non vengano messe in atto strategie preventive come ad esempio riduzione del fumo, del sovrappeso, dell'assunzione di sale, di grassi e alcool, aumento di attività fisica, ecc. (JNC6, 1997).

<i>JNC 7- Definizione e classificazione dei livelli di pressione arteriosa (mmHg)</i>		
<i>Categoria</i>	<i>Pas mmHg</i>	<i>Pad mmHg</i>
<i>Normale</i>	<120	<80
<i>Pre-Ipertensione</i>	120-139	80-89
<i>Ipertensione-stadio1</i>	140-159	90-99
<i>Ipertensione-stadio2</i>	≥160	≥100

Tabella 3: Classificazione dei livelli di PA secondo il 7° JNC (2003)

Nel 7° report del JNC (Tabella 3), si considerano esenti da rischio cardiovascolare solo gli individui che presentano una PA inferiore a 120/80 mmHg, e vengono considerati a possibile rischio ipertensivo individui i cui livelli di pressione arteriosa siano compresi tra 120/80 mmHg e 139/89 mmHg, intervallo in cui, pur non essendo necessario un trattamento farmacologico, è tuttavia possibile contrastare un eventuale spostamento pressorio verso valori francamente ipertensivi mettendo in atto le strategie preventive volte alla modifica delle abitudini dannose (Chrobanian et al., 2003).

1.2.1 Inquadramento diagnostico dell'Ipertensione Arteriosa

Benché i valori pressori siano fondamentali nella diagnosi dell'ipertensione arteriosa, non sono gli unici criteri da prendere in considerazione nella valutazione del paziente iperteso o pre-iperteso. Altri fattori importanti sono:

- Identificazione di cause dirette di ipertensione (es: coartazione dell'aorta, sindrome di Cushing, feocromocitoma)
- Eventuale presenza o entità del danno d'organo (es: ipertrofia del ventricolo sinistro, angina, ictus, attacco ischemico transitorio, insufficienza renale cronica, retinopatia)
- Identificazione di altri fattori di rischio cardiovascolare o disturbi che possono influenzare la diagnosi o la prognosi e dirigere conseguentemente il trattamento (es: età, familiarità per i disturbi cardiovascolari, obesità, ipercolesterolemia) (Chrobanian et al., 2003 ; WHO, 2003).

Per quanto riguarda il primo punto, è importante distinguere se l'alterazione dei valori pressori è dovuta ad un'altra patologia oppure no.

L'ipertensione viene definita "Secondaria" quando deriva da patologie o fattori chiaramente individuabili, come affezioni renali o endocrine, tumori, assunzione

di sostanze, gravidanza. Nel caso di ipertensione secondaria, è importante individuare la causa e trattarla, ottenendo di conseguenza la remissione dell'ipertensione.

L'ipertensione viene definita "Primaria" o "Essenziale" quando non sono riscontrabili cause organiche certe. Si calcola che oltre il 90% dei pazienti con ipertensione siano ascrivibili a questa categoria.

Il secondo punto riguarda la valutazione di un eventuale danno d'organo. Infatti, indipendentemente dal fatto che sia secondaria o essenziale, l'ipertensione col tempo causa ingenti danni a diversi organi, e può essere quindi più preoccupante sul piano medico un iperteso con valori pressori più bassi ma che ha sviluppato negli anni dei danni organici, rispetto ad un iperteso di recente insorgenza con valori pressori più alti.

L'ipertensione causa danni all'organismo a causa della sua azione sul cuore, che viene maggiormente caricato di lavoro, e sulle arterie, sottoposte ad eccessiva pressione. La muscolatura cardiaca, quando viene sottoposta ad un eccesso di lavoro, va incontro ad ipertrofia. Nel soggetto iperteso infatti, il ventricolo sinistro può aumentare fino a 2-3 volte il suo peso. Tuttavia a tale aumento non corrisponde una maggiore irrorazione coronaria, quindi con l'andare del tempo può verificarsi un'ischemia relativa nel ventricolo sinistro che può aggravarsi fino a provocare la comparsa di angina pectoris. Inoltre, la pressione molto alta nelle arterie coronarie provoca arteriosclerosi, che può portare a occlusione coronaria (Duprez e Cohn, 2007; Meijs et al., 2007).

Le più importanti manifestazioni patologiche, con esito potenzialmente letale, che si possono verificare nell'ipertensione sono ischemia cerebrale (riduzione del flusso sanguigno data da occlusione dei vasi), emorragia cerebrale (rottura di un vaso cerebrale), con conseguente danneggiamento di un'area di tessuto cerebrale,

e cardiopatia ischemica, cioè una necrosi de tessuto cardiaco dovuta a occlusione delle arterie coronarie (Lewington et al., 2002)

L'ultimo punto evidenzia l'importanza di individuare fattori che possono facilitare l'insorgere o concorrere a determinare lo stato ipertensivo, e che spesso possono essere eliminati o trattati, come verrà illustrato nel prossimo paragrafo.

1.2.2 Fattori implicati nell'insorgenza dell'Ipertensione arteriosa essenziale

L'eziopatogenesi dell'ipertensione arteriosa essenziale viene studiata al fine di individuarne i fattori facilitanti e poterli modificare o eliminare prima che si instauri la patologia ipertensiva e i danni ad essa correlati.

I principali fattori che concorrono al rischio sono:

- Ereditarietà
- Ambiente
- Abitudini errate
- Caratteristiche psicologiche
- Reattività cardiovascolare ad eventi esterni

Ereditarietà

E' noto come l'ipertensione sia una patologia che tende a ricorrere all'interno di alcune famiglie piuttosto che in altre. Da decenni molti studiosi indagano in che misura la predisposizione genetica influisca sulla patogenesi ipertensiva. Il fatto di avere un parente di primo grado con ipertensione fa aumentare da 2 a 5 volte il rischio di sviluppare la stessa patologia (Samani, 2003), e una buona percentuale della variabilità pressoria presente nella popolazione potrebbe essere spiegata sul piano genetico (Lawler et al., 1998, Samani, 2003).

Lo studio della genetica dell'ipertensione si è avvalsa di numerosi modelli animali, prevalentemente ratti selezionati per caratteristiche fenotipiche come l'insorgenza spontanea di ipertensione o la sensibilità al sale, fattore considerato predisponente all'insorgenza di ipertensione. Questi modelli animali hanno permesso di individuare l'origine genetica di alterazioni della pressione arteriosa e di altre variabili cardiovascolari (Mullins et al. 2006). Ad esempio il ceppo di ratti chiamati Dahl S viene usato comunemente per lo studio dell'innalzamento pressorio dovuto a spiccata sensibilità all'assunzione di sale, e presenta alcune similarità con tratti fenotipici osservati per esempio in molti Afro-americani (un gruppo etnico con forte prevalenza di ipertensione), come bassa renina, sensibilità al sale, iperinsulinemia, ed insorgenza precoce di insufficienza renale cronica (Moreno et al., 2007).

Il ceppo SHR (Spontaneous Hypertensive Rat), selezionato a partire dal ceppo Wistar-Kyoto estesamente utilizzato nella ricerca animale, ha la caratteristica di sviluppare spontaneamente un aumento della pressione arteriosa dovuta ad incremento delle resistenze periferiche, ipertrofia cardiaca, eccessiva attivazione del sistema renina-angiotensina, che portano nel tempo a insufficienza cardiaca (Kodavanti et al., 2000).

Tuttavia questi modelli generati da incroci selettivi sono complessi, e le cause dell'ipertensione non sono chiare.

Lo sviluppo delle tecniche di mappatura del codice genetico e della manipolazione genica hanno permesso di ovviare a questo problema individuando e manipolando la presenza e/o l'espressione di alcuni geni specifici che possono essere, direttamente o in combinazione con altri, responsabili delle alterazioni cardiovascolari. Questo filone di ricerca ha permesso di individuare determinati geni che, nel ratto, giocano un ruolo ad esempio nel riassorbimento renale di acqua e sodio, nella produzione di renina, nella produzione di angiotensinogeno, o nella sensibilità dei recettori adrenergici, migliorando la nostra conoscenza delle basi genetiche dell'ipertensione (Mullins et al., 2006).

Anche negli umani sono stati identificati diversi loci coinvolti nella regolazione della pressione arteriosa. Sono state scoperte anche alcune forme rare di ipertensione dovute a singoli geni mutati, mutazioni le cui espressioni interagiscono col processo di riassorbimento del sodio a livello renale, e che si tramandano nelle generazioni secondo le leggi di Mendel (Williams, 2007), ma per quanto riguarda la stragrande maggioranza dei casi di ipertensione essenziale la ricerca è ancora lontana dalla piena conoscenza delle basi genetiche. Lo sviluppo di queste conoscenze potrebbe portare importanti benefici in termini di trattamento e precoce attuazione di strategie preventive (Samani, 2003). Tuttavia non è solamente la presenza o meno di determinati alleli nel codice genetico a determinare lo sviluppo di ipertensione, ma questa costituisce una predisposizione che porterà alla patologia solo in concomitanza ad altri fattori facilitanti.

Ambiente

I membri di una famiglia non condividono solo il patrimonio genetico, ma anche l'ambiente di vita.

E' stato notato che l'ambiente influenza la possibilità di sviluppare ipertensione in diversi modi. Innanzitutto l'incidenza di ipertensione è inversamente relata allo status socio-economico. I motivi per cui le persone con basso reddito sono più propense a sviluppare ipertensione sono stati identificati con: scarsa possibilità di accedere a strutture mediche, e quindi mancata messa in atto di strategie preventive all'inizio della patogenesi ipertensiva (Atallah et al., 2007), vivere in quartieri degradati e poco sicuri, che sottoporrebbe le persone a stress cronico causato da paura della criminalità, sovraffollamento, abitazioni malsane, ecc. (Ewart and Suchdays, 2002), dieta povera di frutta e verdura e ricca di sodio.

Ad esempio, è stata notata una maggiore prevalenza di ipertensione e di disturbi cardiovascolari correlati nella popolazione Afro-americana rispetto alla

popolazione americana bianca. Questo fenomeno è stato attribuito da una parte a fattori genetici, che determinerebbero un'accentuata ritenzione del sodio e una marcata reattività cardiovascolare alle stimolazioni, dall'altra al fatto che in media la popolazione Afro-americana ha uno status socio-economico più basso dei concittadini bianchi, che comporta una minore possibilità di accesso alle strutture sanitarie, il fatto di vivere in quartieri periferici o degradati se non addirittura in ghetti, con poche infrastrutture e alto tasso di criminalità, e di avere accesso ad una alimentazione di qualità inferiore.

In questo caso è evidente come la compresenza di fattori genetici predisponenti e di fattori ambientali possano portare allo sviluppo di una patologia conclamata, infatti né le popolazioni nere africane, né i bianchi occidentali con status socioeconomico basso presentano una prevalenza così alta di disturbi cardiovascolari (Tomson e Lip, 2005).

Abitudini

Anche se non possono essere del tutto disgiunte dall'influenza dell'ambiente di vita, le abitudini errate meritano una trattazione a parte. Infatti, mentre non sempre è possibile modificare l'ambiente in cui si vive o il proprio status socio-economico, a questa categoria appartengono tutte le azioni dannose per la salute che possono essere più o meno semplicemente evitate o modificate.

Ad esempio, un eccessivo consumo di sodio, contenuto nel comune sale da cucina, può portare in individui predisposti ad un consistente aumento pressorio. Il sodio infatti causa un aumento dei fluidi extracellulari, che portano ad un incremento del volume del sangue e di conseguenza della pressione arteriosa. L'eccesso di sodio è in grado di diminuire la sintesi di ossido nitrico, un vasodilatatore prodotto dall'endotelio arteriolare, provocando vasocostrizione (Adrogùe e Madias, 2007). Inoltre Corazzi e colleghi (2005) hanno suggerito una

diminuzione del controllo vagale dall'attività cardiaca in soggetti la cui pressione era sensibile all'assunzione di sodio.

Controllare l'assunzione di questo elemento non è sempre facile perché la quantità ingerita quotidianamente non è costituita solo dal sale usato come tale per condire le pietanze, ma anche da quello contenuto in moltissimi alimenti, soprattutto cibi pronti o semi-lavorati. Di conseguenza il controllo del sale si deve necessariamente iscrivere in un globale miglioramento dell'alimentazione che deve comprendere un maggior consumo di alimenti protettivi come frutta e verdura fresche, e riduzione del consumo di grassi saturi e alcool (Sacks et al, 2001; WHO, 2003).

In particolare il potassio, contenuto nei vegetali freschi, è stato individuato come importante fattore protettivo nei confronti dell'ipertensione, e un incremento nell'assunzione di potassio sembra essere in grado di abbassare la PA di alcuni mmHg (Adroguè e Madias, 2007).

Anche l'eccessivo consumo di alcool è stato associato ad un incremento della PA. Modelli animali suggeriscono che l'assunzione di etanolo porti a danni a carico dell'endotelio vascolare a causa della deplezione di ossido nitrico e allo stress ossidativo (Husain et al., 2006).

Da una meta-analisi condotta su 15 studi che hanno indagato gli effetti della riduzione del consumo di alcool è emerso che una riduzione dell'assunzione di alcool in media del 67% si è dimostrata in grado di abbassare in media di 3.3 mmHg la PA sistolica e 2 mmHg la PA diastolica (Xin et al, 2001).

Elevati livelli plasmatici di colesterolo a bassa densità (Low Density Lipoprotein- LDL) e bassi livelli di colesterolo ad alta densità (High Density Lipoprotein-HDL) sono stati associati ad un incremento del rischio cardiovascolare. I lipidi LDL in eccesso possono infatti accumularsi all'interno dei vasi in placche aterosclerotiche, restringendo il lume delle arterie e contribuendo all'innalzamento della pressione arteriosa, che a sua volta

danneggia i vasi promuovendo ulteriormente l'aterogenesi (Chobanian, 1992), mentre i lipidi HDL svolgono un'azione protettiva da questo processo (Chapman, 2006). Anche questi fattori sono modificabili con una dieta appropriata, povera di grassi, in particolare grassi saturi, in associazione ad esercizio fisico (Stefanick et al., 1998). E proprio l'effetto dell'esercizio fisico su pazienti con ipertensione in stadio 1 è l'oggetto di una review di Hagberg e colleghi (2000), che conclude che un moderato ma costante esercizio fisico è in grado di diminuire significativamente la PA sistolica e diastolica, in particolare nelle donne e nelle persone di mezza età, e che i benefici, pur essendo già presenti dopo una singola seduta di allenamento, possono regredire se l'allenamento non è costante nel tempo. Ebbesen e colleghi (1992) hanno riscontrato una diminuzione della reattività pressoria a compiti stressanti dopo una sessione di esercizio aerobico, e hanno suggerito una transitoria ipoattivazione simpatica, in particolare α -adrenergica.

Il controllo del peso corporeo è un'altra strategia utile per prevenire l'insorgenza di ipertensione. Individui in soprappeso tendono a presentare alti livelli di leptina, un ormone secreto dal tessuto adiposo, coinvolto nella regolazione della termogenesi e del metabolismo, che a livelli normali aumenta il metabolismo, la produzione di ossido nitrico e l'attività simpatica, mentre in concentrazioni troppo alte, con conseguente diminuzione della sensibilità da parte dei recettori, inibisce la produzione di ossido nitrico e il metabolismo energetico. In condizioni croniche di iperleptinemia l'attività simpatica elicitata dalla leptina non viene bilanciata dalla funzionalità vascolare, compromessa dalla inibizione della produzione di ossido nitrico, aumentando il rischio cardiovascolare (Baráth et al., 2006). Inoltre l'obesità sembra essere associata ad un maggiore riassorbimento di sodio a livello renale e ad una maggiore attivazione del sistema renina-angiotensina, molto probabilmente a causa di una elevata attività simpatica renale (Hall, 1997; Baráth et al., 2006). Stevens e colleghi (2001) hanno dimostrato che in persone sovrappeso con pressione sopra il livello ottimale, ma non ipertese, una diminuzione del peso corporeo di pochi chilogrammi induce una

significativa riduzione della PA. Questo studio conferma da una parte l'efficacia della strategia, ma ha messo anche in luce il limite consistente nella scarsa capacità dei pazienti di mantenere il peso raggiunto. Si è visto infatti che nei 36 mesi di follow up i pazienti tendono a recuperare il peso perso, annullando i benefici.

Il fumo di sigaretta è una delle maggiori cause evitabili di disturbi cardiovascolari. Il fumo è stato associato a irrigidimento delle arterie, ed è stato calcolato che persone che hanno subito un infarto del miocardio riducono del 50% la probabilità di altri eventi cardiovascolari smettendo di fumare (Critchley, 2003). Una recente ricerca di Jatoi e colleghi (2007) condotta su ipertesi in stadio 1 ha confermato questa relazione tra fumo di sigaretta e irrigidimento delle arterie, ed ha inoltre evidenziato che solo gli ex fumatori che hanno smesso da più di 10 anni presentano un grado di irrigidimento delle arterie simile ai soggetti che non hanno mai fumato.

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO, 2003), grazie alla sola modificazione delle abitudini errate si può ottenere una riduzione della PA consistente, di anche 10 mmHg, in grado quindi di far rientrare nella norma valori pressori con un grado ancora lieve di alterazione. Queste strategie sono quindi il trattamento di elezione per pazienti pre-ipertesi. Inoltre una riduzione dei livelli di pressione arteriosa sistolica di apparentemente pochi mmHg è in grado di diminuire consistentemente la probabilità di mortalità dovuta a malattie cardiovascolari. In figura 1.7 è illustrato come una riduzione della PA sistolica di 2, 3 e 5 mmHg grazie a modificazioni delle abitudini errate sia in grado di diminuire di diversi punti percentuali la percentuale di mortalità dovuta a ictus, cardiopatia, e mortalità totale.

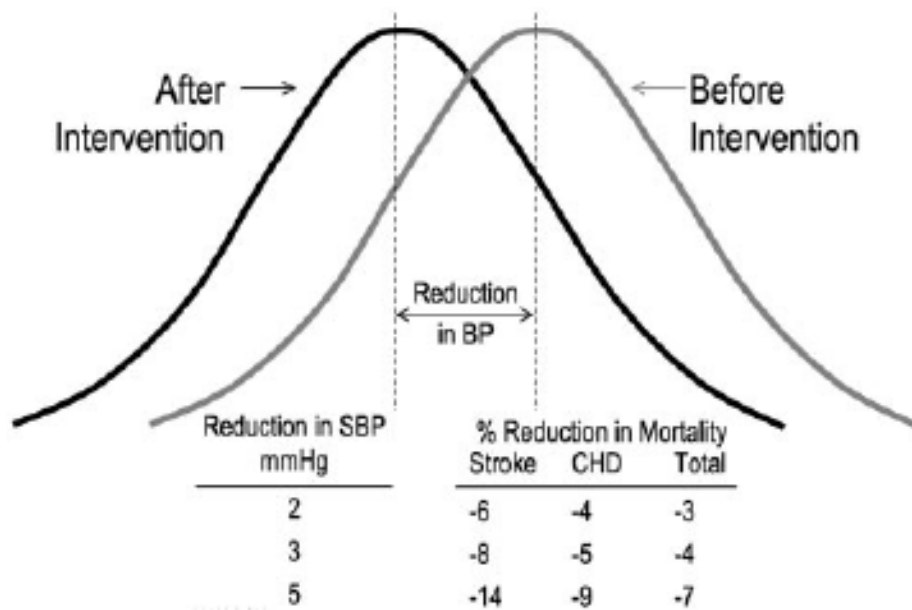


Figura 1.7: Effetti della riduzione della PA sistolica sulla mortalità dovuta a patologie cardiovascolari (da Whelton et al., 2002).

Fattori psicologici

Dall'inizio del XX secolo ha cominciato a prendere piede la convinzione che anche fattori psicologici siano in grado di influenzare la pressione arteriosa a lungo termine.

Alexander (1939), fu il primo a sostenere il legame tra fattori psicologici e l'insorgenza di disturbi cardiovascolari. Secondo la sua teoria, il soggetto a rischio ipertensivo vive una situazione di conflitto tra sentimenti di ostilità e aggressività, e tendenza alla dipendenza e alla repressione di questi sentimenti. Questo conflitto mantenuto nel tempo porterebbe ad una prolungata stimolazione del sistema nervoso simpatico con conseguenti alterazioni a livello cardiovascolare. Da allora, la presenza di determinate caratteristiche di personalità in relazione all'insorgenza di ipertensione è stata estesamente indagata.

La relazione tra fattori di natura psicologica e il rischio di sviluppare ipertensione si basa sull'ipotesi che la tendenza ad esibire una consistente reattività cardiovascolare in risposta alle stimolazioni provenienti dall'ambiente, sia una caratteristica individuale di tratto associata ad una varietà di reazioni emozionali, cognitive e comportamentali (Schum et al., 2003). Questa esagerata reattività sembra poi giocare un ruolo nello sviluppo del disturbo ipertensivo, come verrà illustrato nel dettaglio nel capitolo 2.

Un'importante linea di indagine è quella che ha analizzato il "pattern comportamentale di tipo A predisposto a patologia coronarica" identificato dai cardiologi Rosenman e Friedman negli anni settanta del secolo scorso. Friedman e Rosenman hanno consolidato diversi attributi propri dei pazienti che avevano avuto esperienza di un evento cardiovascolare in un solo costrutto, che hanno definito come "un complesso di azione-emozione che può essere osservato in ogni persona che sia aggressivamente impegnata in una cronica, incessante lotta per ottenere sempre di più in sempre meno tempo, e, se richiesto, contro l'azione avversa di altre cose o persone" (Friedman e Rosenman, 1974). Per gli autori il pattern comportamentale di tipo A non costituisce tanto un tratto di personalità, quanto un repertorio di comportamenti evocati dalle richieste ambientali in persone predisposte (Dembrosky e Williams, 1989). Le caratteristiche dell'individuo di tipo A sono: spiccata ambizione e motivazione al successo, che comporta forte competitività e massiccio coinvolgimento nel lavoro, tendenza all'insoddisfazione, ipersensibilità alle critiche, costante impazienza e senso di urgenza del tempo, tendenza a manifestare atteggiamenti aggressivi e ostili.

Dati contrastanti sulla predittività del pattern comportamentale di tipo A hanno portato negli anni successivi all'ipotesi che alcune delle componenti di questo pattern abbiano più peso di altre nel determinare il rischio cardiovascolare (Edwards e Baglioni, 1991). L'attenzione si è quindi focalizzata su queste componenti separatamente, piuttosto che come un unico costrutto.

Yan e colleghi (2003) hanno condotto uno studio longitudinale per valutare simultaneamente il rischio di sviluppare ipertensione associato a tre delle

componenti principali del Pattern comportamentale di tipo A: urgenza del tempo/impazienza, orientamento allo scopo/competitività, ed ostilità, ed inoltre a depressione e ansia. Alti punteggi a questionari che misurano l'urgenza del tempo/l'impazienza (Framingham Type A Questionnaire, Haynes et al.,1978), e l'ostilità (Cook-Medley Hostility Scale, Cook e Medley, 1954) sono stati associati ad un maggiore rischio di sviluppare ipertensione nei quindici anni successivi alla valutazione psicologica, a prescindere da età, sesso, razza, valori di PA sistolica, scolarità, indice di massa corporea, consumo giornaliero di alcool, e attività fisica. La competitività (Framingham Type A Questionnaire, Haynes et al,1978), la depressione (Center for Epidemiological Studies-Depression Scale, Radloff, 1977) e l'ansia (State-Trait Anxiety Inventory, Spielberger, 1983) invece non hanno mostrato forti associazioni con l'insorgenza di ipertensione negli anni successivi.

Molti ricercatori hanno indagato in particolare l'ostilità e la rabbia di tratto come fattori associati allo sviluppo di ipertensione.

Shum e colleghi, in una rassegna del 2003 hanno messo ordine nella grande mole di dati prodotti da queste ricerche.

La rabbia viene descritta come l'esperienza di un'emozione spiacevole che varia in intensità dal fastidio alla furia. La rabbia di tratto si riferisce alla caratteristica individuale stabile di provare rabbia intensamente e frequentemente. Questa rabbia di tratto può influenzare il modo in cui un individuo percepisce e reagisce ad un evento, determinando una forte attivazione fisiologica in molte situazioni (Smith e Christensen, 1992). L'ostilità viene definita come una attitudine cognitiva stabile caratterizzata da cinismo e da una generale mancanza di fiducia negli altri. Generalmente, individui con un alto grado di ostilità tendono ad esperire rabbia più spesso degli altri, quindi l'ostilità può essere considerata come un meccanismo cognitivo stabile che innesca la rabbia, e quindi una parte integrante della rabbia di tratto. Inoltre la rabbia di tratto viene distinta tra esperienza della rabbia, definita come una sensazione cronica di rabbia,

irritazione, sospetto e fastidio, ed espressione della rabbia, che invece si riferisce al ricorso all'aggressione fisica o verbale (Schum et al., 2003).

Gli autori, analizzando 15 studi pubblicati tra il 1989 e il 2001, hanno concluso che l'esperienza della rabbia è positivamente correlata ai livelli di PA sistolica, ma non diastolica, mentre l'espressione della rabbia è risultata inversamente correlata alla PA diastolica ma non alla sistolica. Questi dati confermano parzialmente i risultati di un'altra meta-analisi (Suls et al., 1995), che indica che l'esperienza di rabbia è correlata positivamente con la PA sistolica e diastolica a riposo, mentre l'espressione della rabbia è negativamente associata ai livelli di PA sistolica sempre a riposo.

Questi dati sembrano indicare una responsabilità della inibizione della rabbia sull'innalzamento dei livelli pressori a riposo, mentre l'espressione della rabbia sembrerebbe avere un effetto positivo sugli stessi livelli. Tuttavia questa conclusione non è confermata da tutti gli studi, in particolare alcuni studi sulla reattività del sistema cardiovascolare in risposta a situazioni elicитanti rabbia e/o stress hanno evidenziato effetti opposti, cioè innalzamenti pressori più elevati nei soggetti con alta espressione della rabbia (Burns and Katkin, 1993).

Bongard e colleghi (1998) hanno misurato la reattività cardiovascolare in risposta ad un compito di calcolo mentale e ad un discorso in pubblico (Speech Test) in soggetti con alta/bassa ostilità e alta/bassa espressione della rabbia, ed hanno individuato la reattività cardiovascolare più spiccata nei soggetti con bassa ostilità e alta espressione della rabbia.

In conclusione, ci sono sia dati a sostegno del fatto che sia l'inibizione della rabbia a costituire un fattore facilitante l'insorgenza di ipertensione, sia dati a sostegno del fatto che sia invece l'espressione della rabbia a costituire un fattore di detrimento per il sistema cardiovascolare.

Alcuni autori hanno mostrato che entrambi questi stili di gestione della rabbia, se portati all'estremo, sono associati a maggiore rischio ipertensivo (Everson, 1998).

Altre variabili psicologiche studiate nell'ambito della ricerca sull'eziologia dell'ipertensione arteriosa essenziale sono ansia e depressione. Questi filoni di ricerca non hanno portato al giorno d'oggi a risultati consistenti. Infatti mentre alcuni studi mostrano una correlazione positiva tra livello di ansia e ipertensione (Markowitz et al., 1993; Johannesen et al., 2005, Deter et al., 2006; Vural et al., 2007), altri non hanno trovato alcuna relazione tra questa caratteristica psicologica e l'insorgenza di ipertensione (Friedman et al., 2001; Shinn et al., 2001; Yan et al., 2003). Probabilmente questa inconsistenza è dovuta al fatto che l'ansia sembra costituire un fattore di rischio generico per numerose patologie, oltre a quelle a carico del sistema cardiovascolare, come asma (Cooper et al., 2007), patologie gastrointestinali (Wilhelmsen, 2005; North et al., 2007) e dermatologiche (Perini et al., 1994).

La stessa mancanza di univocità si riscontra nei risultati degli studi che hanno indagato la relazione tra depressione e ipertensione. Infatti mentre alcuni studi hanno trovato una relazione tra sintomi depressivi e sviluppo di ipertensione (Ewart e Kolodner, 1994; Jonas et al., 1997; Davidson et al., 2000), altri non hanno confermato questo risultato (Yan et al., 2003; Shinn et al., 2001).

Rutledge e Hogan (2002) hanno analizzato 15 studi longitudinali in cui sono state messe in relazione variabili psicologiche e ipertensione. Benché i risultati non siano del tutto unanimi, globalmente danno un forte sostegno al ruolo di queste variabili nella patogenesi ipertensiva.

La figura 1.7 illustra i meccanismi che sono stati studiati in letteratura e i loro potenziali collegamenti con l'innalzamento pressorio. Le variabili psicologiche più studiate sono ansia, depressione, rabbia, ostilità, personalità di tipo A, stress. Queste variabili influenzano e sono reciprocamente influenzate da variabili comportamentali ed ambientali, ed insieme concorrono a modificare i processi fisiologici che stanno alla base delle alterazioni pressorie.

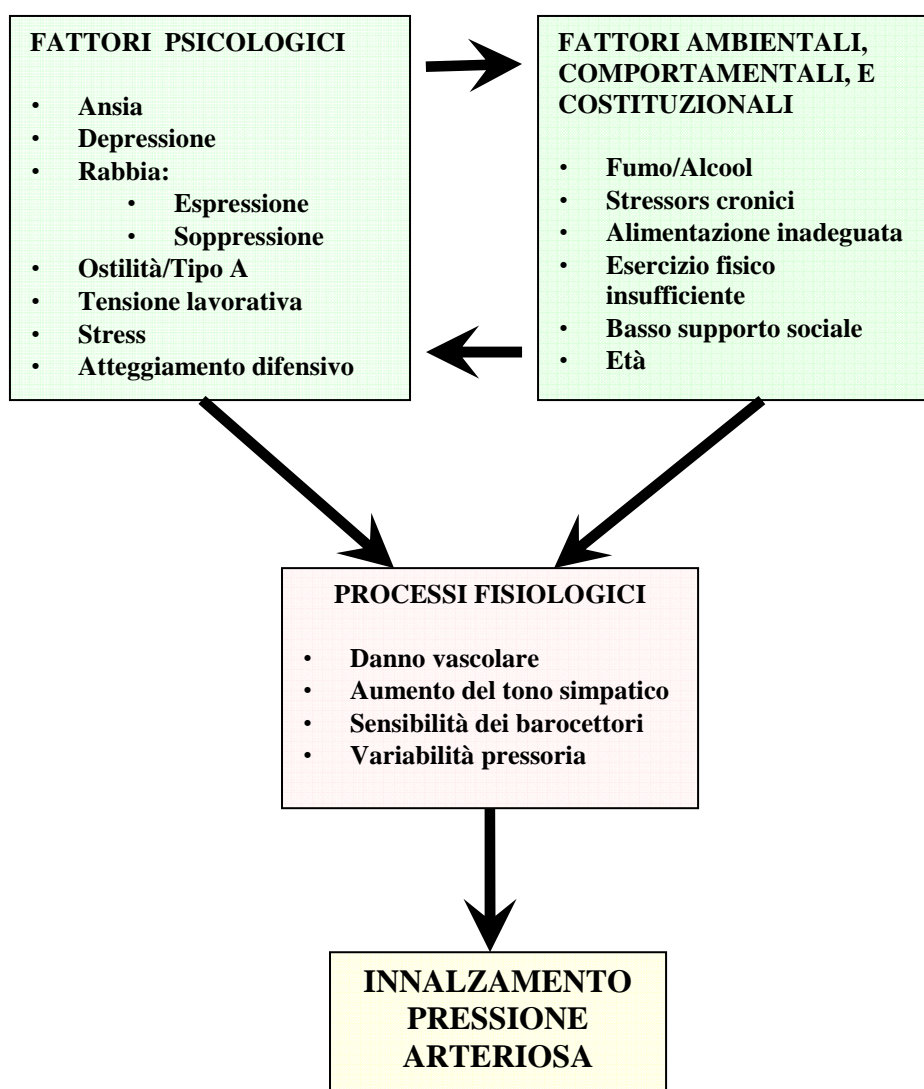


Figura 1.8: Meccanismi biologici e comportamentali studiati in letteratura che possono collegare fattori psicologici ad un maggiore rischio di sviluppare ipertensione (da Rutledge e Hogan, 2002, modificato).

Reattività cardiovascolare ad eventi esterni

Il punto cruciale dell'associazione tra fattori psicologici e ipertensione riguarda i meccanismi psicofisiologici che li legano alla patogenesi ipertensiva, che sono identificabili nella esagerata reattività cardiovascolare mostrata da alcuni individui in risposta a stimolazioni provenienti dall'ambiente (Lovallo, 2005).

Classicamente si distinguono due filoni di indagine nel campo della reattività cardiovascolare. Il primo riguarda lo studio di popolazioni di soggetti che presentano caratteristiche di elevata reattività cardiovascolare, e la correlazione tra queste caratteristiche e le manifestazioni cliniche di ipertensione. Molti studi infatti hanno indicato come persone che mostrano un'esagerata reattività cardiovascolare in risposta ad eventi considerati stressanti, tendono a sviluppare nel tempo ipertensione (Manuck et al., 1990; Bedi, 2000; Armario, 2003; Matthews et al., 2004).

Il secondo filone riguarda la riproduzione in laboratorio di eventi e situazioni in grado di evocare questa esagerata risposta cardiovascolare, e l'analisi delle modificazioni indotte. Questo approccio permette di studiare i meccanismi psicofisiologici che stanno alla base di questa iperreattività (Kamark e Lovallo, 2001; Buchholtz et al., 2001; Deter et al., 2007)

Capitolo 2. La reattività cardiovascolare

2.1 La reattività cardiovascolare a eventi esterni

Per reattività cardiovascolare si intende una modificazione fisica dei parametri cardiovascolari come frequenza cardiaca e pressione arteriosa, rispetto ai valori a riposo, che avviene in risposta ad una stimolazione. Queste variazioni dell'attività cardiovascolare sono perlopiù associate a variazioni immediate o anticipate delle necessità metaboliche richieste per affrontare l'evento: l'organismo aumenta la sua attività cardiovascolare per affrontare, o per prepararsi ad affrontare, una maggiore richiesta energetica associata al comportamento da mettere in atto (Brener e Connally, 1986; Guyton e Hall, 2002).

La stimolazione che produce cambiamenti cardiovascolari può avere diverse caratteristiche ed intensità.

Uno stimolo con caratteristiche di novità e a bassa intensità, tale da non essere percepito come una minaccia, elicitava un riflesso di orientamento. Lo scopo di questo riflesso è di preparare il sistema nervoso per l'analisi sensoriale in modo da assicurare una percezione ottimale dello stimolo (Sokolov, 1963). Comprende componenti motorie, come cessazione dell'attività in corso e orientamento del capo verso lo stimolo; e modificazioni fisiologiche, come aumento della conduttanza cutanea, diminuzione della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa, vasodilatazione cefalica. La decelerazione cardiaca si accompagna a desincronizzazione corticale, mediata dagli effetti extraomeostatici del riflesso barocettivo, che facilita il processo di input sensoriale (stimulus intake) (Lacey e Lacey, 1970).

Quando invece l'organismo si trova davanti ad uno stimolo potenzialmente minaccioso, si produce una risposta di difesa, caratterizzata, a livello cardiovascolare, da un aumento della frequenza cardiaca e della pressione

arteriosa, incremento dell'irrorazione della muscolatura scheletrica, vasocostrizione viscerale, cutanea e cefalica. In questo caso l'aumento della FC e della PA si accompagnano, sempre per mezzo dell'attività dei barocettori, ad una sincronizzazione corticale, che inibisce l'elaborazione degli stimoli esterni (stimulus rejection). Quindi, mentre il riflesso di orientamento "apre" l'organismo all'ambiente esterno, la risposta di difesa lo "chiude", promuovendo l'allontanamento dallo stimolo (Sokolov, 1963). E' chiaro il fine di mobilitazione energetica che sta alla base del riflesso di difesa. L'aumento dell'attività cardiovascolare mette una maggior quantità di sangue a disposizione dei muscoli, nel caso venga richiesta un'azione metabolicamente impegnativa per affrontare l'evento, come un attacco o una fuga.

Gli eventi esterni in grado di innescare risposte di difesa nell'organismo sono stati spesso definiti eventi "stressanti". Allo stesso modo, in letteratura, ciò che viene comunemente inteso come stress, è stato definito come una attivazione sostenuta della risposta di difesa (Vila et al., 2007), stabilendo una sostanziale identità tra questi due concetti.

Accanto a questi due modelli di risposta agli stimoli provenienti dall'ambiente, se ne colloca una terza, definita risposta di allarme (startle) che si verifica in risposta a stimolazioni improvvise e ad alta intensità, ma non necessariamente minacciose. Dal punto di vista cardiovascolare questa risposta è caratterizzata da accelerazione cardiaca, più rapida che nella risposta di difesa, che raggiunge la massima ampiezza entro 2 secondi dallo stimolo. Questa reazione cardiaca è accompagnata a livello motorio da una rapida contrazione dei muscoli di testa, collo, busto e arti. Lo scopo di questo riflesso è di proteggere il corpo (es. gli occhi) e di interrompere l'attività comportamentale in corso in modo da poter affrontare un possibile pericolo, e probabilmente di predisporre l'organismo a una risposta difensiva (Graham, 1979).

Queste diverse risposte sono ovviamente controllate dai due rami del sistema nervoso autonomo, con, a livello cardiaco, un'influenza parasimpatica dominante in risposta a stimoli a bassa intensità, e un'influenza simpatica dominante in

risposta a stimoli ad alta intensità (Berntson et al., 1992). Quigley e Berntson (1990) hanno indagato la risposta cardiaca a stimoli ad alta e bassa intensità in ratti cui era stata iniettata scopolamina, che blocca i recettori parasimpatici, atenololo, che blocca i recettori simpatici, e soluzione salina come condizione di controllo. Stimoli ad alta intensità hanno prodotto accelerazione cardiaca nei ratti di controllo e in quelli cui era stata somministrata scopolamina, mentre i ratti cui era stato somministrato l'atenololo non mostravano questa accelerazione, che quindi si dimostra dipendente da attivazione simpatica. Stimoli a bassa intensità hanno elicito una maggiore decelerazione nei ratti cui era stato somministrato atenololo, rispetto ai controlli, che ha permesso un'influenza puramente parasimpatica sul cuore, mentre la scopolamina ha fatto sì che una risposta che doveva essere deceleratoria diventasse acceleratoria, bloccando il sistema parasimpatico. Questo pattern suggerisce una coattivazione antagonista dei due rami del sistema nervoso autonomo nelle risposte cardiache a stimoli a bassa intensità.

In generale, quindi, a livello cardiovascolare, il riflesso di orientamento a stimoli a bassa intensità prevede il coinvolgimento prevalentemente del ramo parasimpatico del sistema nervoso autonomo, che esercita un'azione inibitoria sulla frequenza cardiaca, mentre la risposta di difesa induce prevalentemente un aumento dell'attività del ramo simpatico del sistema nervoso autonomo.

A livello del sistema cardiovascolare, le fibre nervose simpatiche innervano praticamente tutti i vasi dell'organismo, ad eccezione dei capillari, e il cuore. Grazie all'innervazione dei vasi, la stimolazione del simpatico modifica la resistenza vascolare e quindi anche il flusso di sangue a livello dei tessuti e il volume complessivo nel sistema circolatorio periferico. La stimolazione simpatica diretta al cuore ne determina un notevole aumento di attività sia a livello di frequenza che di gittata sistolica.

Le terminazioni nervose simpatiche che innervano gli organi effettori sono dette adrenergiche. Negli organi bersaglio possono essere presenti due tipi di recettori adrenergici, i recettori α -adrenergici e i recettori β -adrenergici, che sono

distribuiti in modo ineguale; quindi alcuni organi hanno più recettori α e altri più recettori β . La noradrenalina secreta a livello delle terminazioni nervose, e l'adrenalina, secreta insieme alla noradrenalina dalla midollare del surrene ad opera della stimolazione simpatica, esercitano degli effetti in qualche modo differenti su questa o quella classe di recettori. La noradrenalina eccita principalmente i recettori α , ed in misura minore anche i recettori β , mentre l'adrenalina eccita entrambi i tipi di recettori in egual misura. Nel sistema cardiovascolare, i recettori α sono prevalentemente localizzati nei vasi sanguigni, dove provocano vasocostrizione, e sono prevalentemente attivati a livello di stimolazione nervosa diretta. I recettori β sono situati nel cuore, dove esercitano un effetto di stimolazione della frequenza e della forza di contrazione, e nelle pareti di alcuni vasi, dove esercitano un'azione vasodilatatoria, e sono attivati principalmente dall'adrenalina riversata nel circolo sanguigno (Lovallo e Thomas, 2000).

In generale, quindi, la stimolazione del ramo simpatico del sistema nervoso autonomo provoca un incremento della pressione arteriosa sia sistolica che diastolica, dovuto sia all'azione stimolante sul cuore che dall'azione vasocostrittiva a livello dei vasi sanguigni.

Il sistema nervoso simpatico, oltre a innervare direttamente organi e vasi, invia segnali anche alla midollare del surrene, che viene indotta a secernere noradrenalina e adrenalina nella circolazione sanguigna, con effetti analoghi a quelli della stimolazione simpatica diretta, ma più prolungati e con diffusione maggiore a tutti i distretti (cfr. cap 1.1.3). Esiste anche un altro circuito, parallelo all'attivazione simpatica, in cui il sistema endocrino svolge un ruolo fondamentale in risposta alle stimolazioni interne ed esterne, l'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene.

I neuroni situati nell'ipotalamo paraventricolare secernono l'ormone rilasciante la corticotropina, che raggiunge l'ipofisi anteriore tramite il flusso sanguigno. L'ipofisi a sua volta rilascia la corticotropina, che entra nella circolazione sistemica e viaggia verso la corticale del surrene dove, nel giro di pochi minuti,

stimola il rilascio di cortisolo. Il cortisolo ha molteplici effetti sull'organismo, a partire da quelli antinfiammatori e di mobilitazione metabolica, ma un effetto importante riguarda la regolazione pressoria. Il cortisolo infatti aumenta la sensibilità dei recettori adrenergici alle catecolamine secrete dal surrene in risposta alla stimolazione simpatica (Whithworth et al., 1997). Inoltre aumenta il volume dei fluidi corporei a livello renale, inducendo uno spostamento dei fluidi intracellulari verso l'esterno delle cellule (Kaplan, 1990). Questo porta ad un maggiore ritorno venoso e ad un aumento della gittata cardiaca. Il cortisolo può anche stimolare la produzione di angiotensinogeno a livello epatico che porta ad un aumento della concentrazione di angiotensina (Wilson e Foster, 1992). Infine, inibisce la produzione di prostaglandine, bradichinina, ossido nitrico, serotonina e istamina, con effetto vasocostrittivo (Biglieri et al., 1990; Kelly et al., 1998). Queste proprietà del cortisolo aumentano gli effetti della stimolazione simpatica sul sistema cardiovascolare, e a lungo termine possono giocare un ruolo nell'instaurarsi di ipertensione (al'Absi e Wittmers, 2003).

La quantità in circolazione di cortisolo viene poi regolata tramite un sistema a feedback negativo. Infatti il cortisolo agisce sia sull'ipotalamo, facendo diminuire la produzione del fattore rilasciante la corticotropina, sia sull'ipofisi, facendo diminuire la secrezione di corticotropina, in modo che la quantità di cortisolo tenda verso un punto di equilibrio che varia secondo un ritmo circadiano (Guyton, 1987).

In figura 2.1 è schematizzata l'azione parallela del sistema nervoso autonomo e del sistema endocrino sul sistema cardiovascolare in risposta ad una situazione stressante.

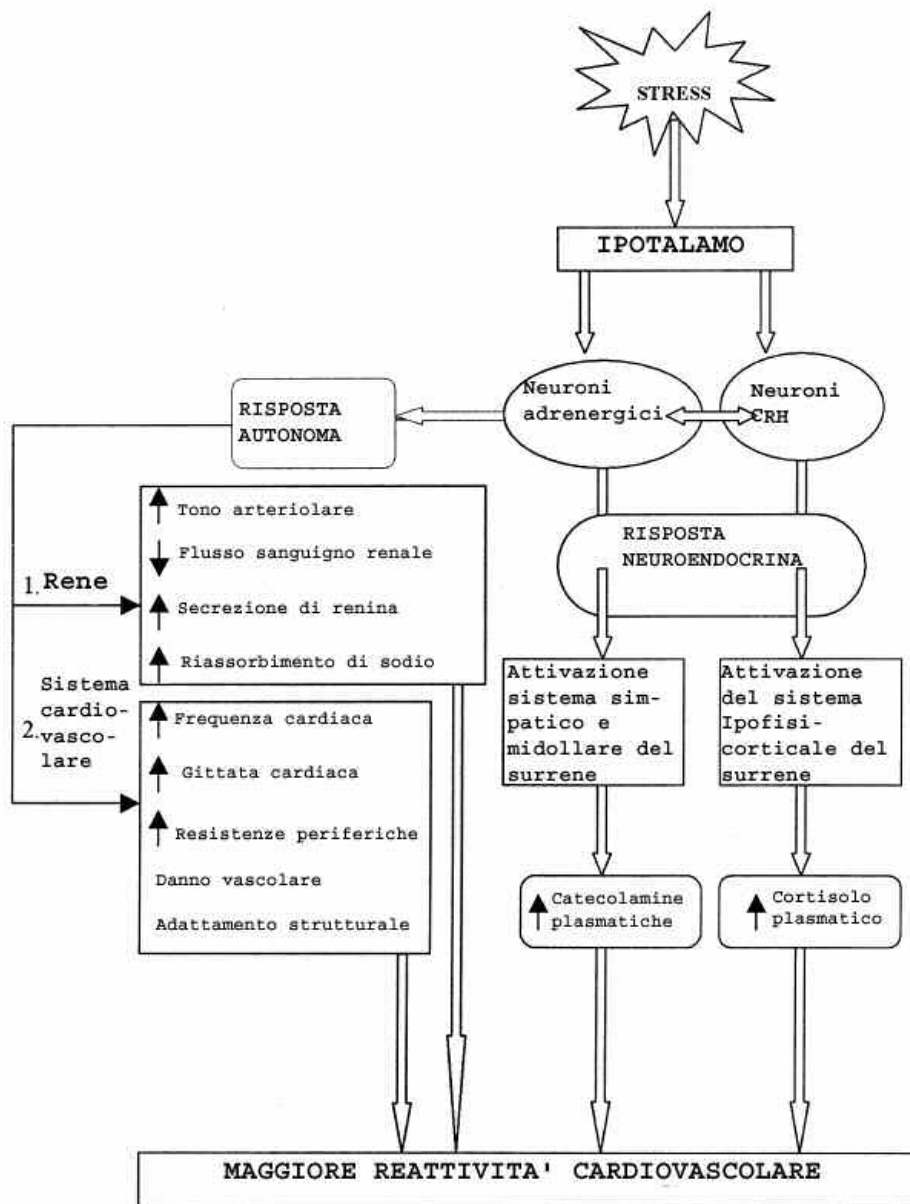


Figura 2.1: Schema della risposta autonoma ed endocrina allo stress (da Bedi et al., 2000, modificato)

L'azione del sistema nervoso simpatico sul sistema cardiovascolare è regolata a livello centrale da un centro vasomotore situato bilateralmente nella sostanza reticolare del terzo inferiore del ponte e nei due terzi superiori del bulbo. Questo centro trasmette impulsi discendenti lungo il midollo e da qui a tutti i vasi sanguigni. Il centro vasomotore ha un'attività tonica che mantiene i vasi in uno

stato di contrazione parziale, detto tono vasomotore, e comprende aree la cui attivazione esplica una funzione vasocostrittiva nella circolazione periferica, e aree la cui attivazione ha un effetto inibitorio sulle aree con funzioni vasocostrittive, e che quindi, sopprimendo la vasocostrizione, hanno un effetto vasodilatatorio. Le porzioni laterali del centro vasomotore trasmettono impulsi eccitatori lungo le fibre simpatiche destinate al cuore, e ne aumentano come abbiamo visto la frequenza e contrattilità (Guyton, 1987).

Un gran numero di strutture cerebrali possono eccitare o inibire il centro vasomotore. Un ruolo speciale spetta all'ipotalamo, che è in grado di influenzare l'attività del sistema cardiovascolare sia attraverso circuiti neurali, sia attraverso l'attività endocrina. L'ipotalamo riceve informazioni dalla corteccia, che integra le informazioni sensoriali, percettive ed emotive, che influenzano le risposte cardiovascolari agli stimoli. L'amigdala e altre strutture limbiche giocano un ruolo chiave nel collegare gli stimoli alle risposte appropriate e, insieme all'ipotalamo e alla sostanza grigia periacqueduttale, sono implicate nella regolazione delle componenti cardiorespiratorie della risposta di difesa (Brownley et al., 2000).

Il sistema nervoso centrale modula la sua influenza sul sistema cardiovascolare per mezzo di meccanismi a feedforward e a feedback. Il controllo a feedforward della funzione cardiovascolare prevede che variazioni dell'attività cardiovascolare vengano prodotte a partire dall'attivazione di strutture corticali, indipendentemente da una richiesta metabolica. Questa attivazione è stata osservata tipicamente in situazioni che richiedono ai soggetti un'elaborazione dell'informazione collegata ad un eventuale adattamento motorio (Brener e Connally, 1986). In alcuni esperimenti che hanno riprodotto queste condizioni si è osservato che la reattività cardiovascolare risultante è eccessiva rispetto alle richieste metaboliche del compito (Obrist, 1981; Sherwood et al., 1983; Turner et al, 1983). Questo fenomeno è stato definito disaccoppiamento cardio-somatico, in quanto viene meno il meccanismo di accoppiamento cardio-somatico che governa, a livello centrale, la parallela attivazione del sistema cardiovascolare e

del sistema muscolare per far fronte ad una attività motoria, che ha lo scopo di garantire la massima efficacia nella risposta complessiva dell'organismo alla stimolazione ambientale. Nel caso del disaccoppiamento cardio-somatico vi è un'attivazione del sistema cardiovascolare mediata a livello centrale alla quale non corrisponde un'attivazione a livello muscolare (Obrist, 1981). Questo fenomeno è evidente quando per esempio all'emozione di paura non si accompagna necessariamente la fuga o l'attacco. Le reazioni cardiovascolari che vengono prodotte indipendentemente dalla richiesta metabolica spesso hanno luogo al fine di preparare in anticipo i tessuti ad eventuali richieste metaboliche. Tuttavia questo processo ha come effetto indesiderato e potenzialmente patogeno di aumentare il carico di lavoro del sistema cardiovascolare e può contribuire allo sviluppo di patologie cardiovascolari (Obrist, 1981; Steptoe, 1981).

I meccanismi regolatori a feedback prevedono invece l'azione di riflessi neurali che, a partire dall'attività muscolare e respiratoria, ne regolano la coordinazione con l'attività cardiovascolare attraverso meccanismi centrali. Per esempio, l'inizio dell'attività muscolare striata stimola il riflesso pressorio di esercizio (Mitchell et al., 1983), che dà origine a incrementi nella gittata cardiaca e nella PA, ma scarse variazioni delle resistenze periferiche. Anche i riflessi barocettivo e chemocettivo fanno parte di questi meccanismi (cfr. par 1.1.3).

2.1.1 Lo squilibrio autonomo

Numerosi studi hanno individuato l'origine dell'esagerata reattività cardiovascolare che si osserva in alcuni individui in una disregolazione a livello del Sistema Nervoso Autonomo. Questo squilibrio consiste in una iperattività della branca simpatica del SNA a cui corrisponde una parallela ipoattività della branca parasimpatica (Amarena e Julius, 1995; Julius e Nesbitt, 1996; Julius, 1996; Grassi, 1998; Brook e Julius, 2000).

Le cause di questa iperattività simpatica sono ancora largamente sconosciute, ma è possibile che la genesi sia multifattoriale e che comprenda fattori genetici, abitudini di vita e meccanismi di controllo da parte del Sistema Nervoso Centrale.

- Fattori genetici: gli studi che hanno tentato di ricondurre l'iperattività simpatica ad una anomalia in un singolo gene in pazienti con elevata PA non hanno avuto riscontri positivi. Studi sui gemelli hanno invece confermato la presenza di una componente ereditaria di iperattività simpatica. In coppie di gemelli omozigoti la frequenza di scarica dell'innervazione simpatica dei muscoli scheletrici, misurata tramite microneurografia¹, era quasi identica all'interno delle coppie, mentre in coppie di soggetti appaiate in modo casuale veniva osservata una ampia variabilità nella frequenza di scarica. Le stesse conferme vengono dagli studi sulla familiarità dell'ipertensione: soggetti normotesi con familiarità positiva hanno livelli più elevati di noradrenalina nel plasma (effetto dell'iperattività simpatica) rispetto a soggetti con familiarità negativa (Esler, 2000).
- Stile di vita: un fattore da considerare è l'obesità, problema comune tra i soggetti ipertesi. Poiché il tessuto adiposo attiva la termogenesi attraverso la stimolazione del sistema nervoso simpatico, l'iperattività simpatica potrebbe essere parzialmente spiegata come una risposta adattiva alla sovra-alimentazione, quindi un tentativo dell'organismo di bruciare le riserve energetiche in eccesso (Landsberg, 1986). Infatti l'eccessiva immissione di calorie attraverso la dieta è correlata ad una stimolazione del sistema nervoso simpatico e ad un aumento pressorio, mentre una riduzione dell'apporto calorico riduce sia l'attività simpatica che i livelli pressori (Jung et al., 1979). Anche la sedentarietà è da

¹ La tecnica della microneurografia fornisce un metodo per rilevare la frequenza di scarica delle fibre nervose della pelle e dei muscoli scheletrici. Questa tecnica prevede l'inserimento di sottili elettrodi di tungsteno attraverso la cute, e il posizionamento della punta dell'elettrodo nella fibra nervosa simpatica, nella maggior parte dei casi, del nervo peroneo comune. Si ottengono in questo modo registrazioni

annoverare tra i fattori che favoriscono l'iperattività simpatica: è infatti conosciuto l'effetto anti-ipertensivo di una regolare pratica fisica, probabilmente riconducibile ad una inibizione dell'attività simpatica che si verifica nelle ore seguenti ad un intenso esercizio aerobico (Ebbesen et al., 1992).

- Controllo da parte del SNC: una quantità sempre maggiore di dati suggeriscono che alla base dell'iperattività simpatica vi sia la presenza di un'alterazione a livello centrale del controllo dell'attività simpatica. Neuronni catecolaminergici, che secernono norepinefrina, sono ampiamente distribuiti nel cervello, ma sono presenti in particolar modo nel tronco encefalico. L'ipotalamo riceve proiezioni da questi nuclei, e a sua volta proietta ai neuronni pregangliari del SN simpatico. Un'alterazione ad un livello di questo circuito può risultare in una mancata regolazione simpatica. A sostegno di questa ipotesi, in soggetti con ipertensione essenziale è stata riscontrata una quantità di norepinefrina secreta dal SNC più alta rispetto ai normotesi (Ferrier et al., 1993)

Il quesito principale della ricerca sulla disfunzione autonoma e ipertensione è, chiaramente, attraverso quali meccanismi tale iperattivazione si traduce in una disfunzione cardiovascolare. A questo proposito, sono stati messi in luce alcuni effetti della iperattivazione simpatica che sembrano metterla in relazione con lo sviluppo di patologie cardiovascolari.

Lo squilibrio autonomo si accompagna ad un quadro fisiologico alterato sotto diversi aspetti, emodinamici, trofici, metabolici e trombotici, descritti schematicamente in figura 2.2

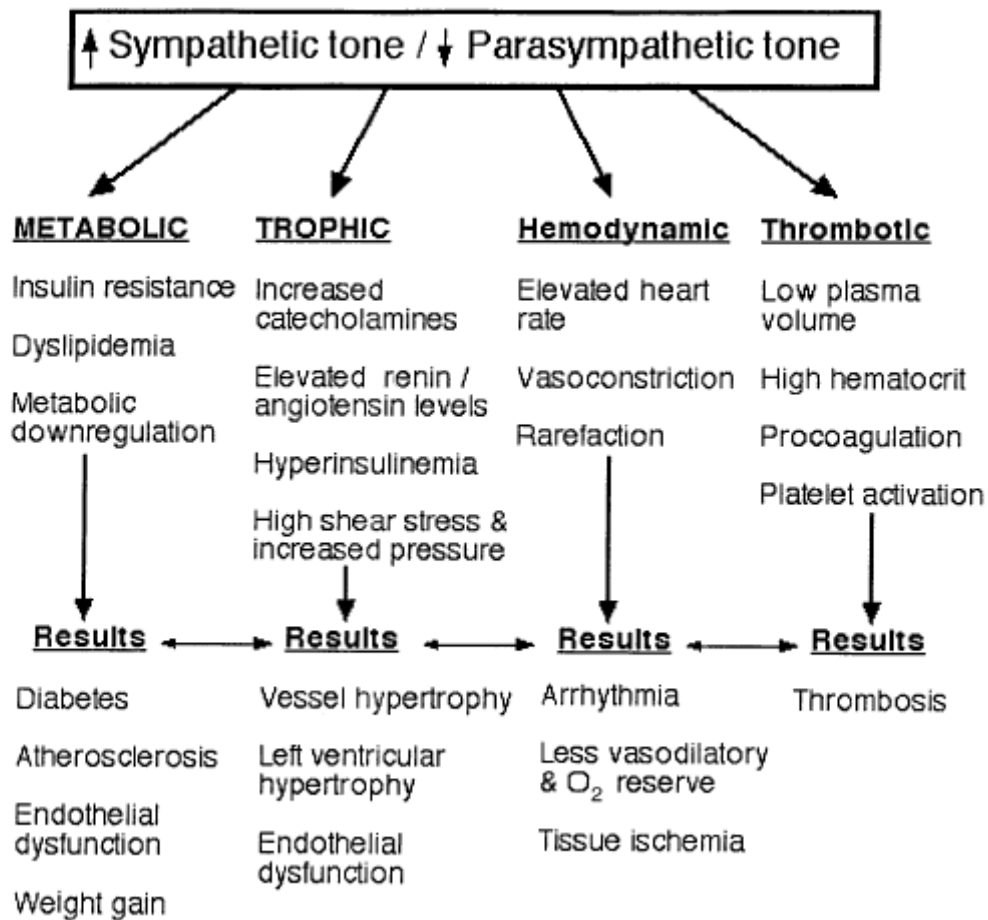


Figura 2.2: Effetti metabolici, trofici, emodinamici e trombotici dello squilibrio autonomo (da Brook e Julius, 2000).

Alterazioni metaboliche

Pazienti con ipertensione borderline mostrano delle anomalie metaboliche, come elevati livelli di insulina, colesterolo a bassa densità (Low-density lipoprotein, LDL) e trigliceridi in combinazione con bassi livelli di colesterolo ad alta intensità (High-density lipoprotein, HDL) (Julius et al., 1990).

La resistenza insulinica, cioè una inibizione (totale o parziale) dell'azione dell'insulina nel determinare l'abbassamento del livello di glucosio nel sangue, nell'ipertensione essenziale può derivare da una diminuzione dell'assorbimento di glucosio mediato dall'insulina nelle fibre muscolari, determinato dall'attività

β -adrenergica. È stato infatti dimostrato nei ratti che la somministrazione farmacologica di β -agonisti è in grado di cambiare la morfologia delle fibre muscolari in un tipo di fibre, denominato IIb, con caratteristiche di resistenza all'insulina (Zeman et al., 1988), e dati provenienti da biopsie muscolari di pazienti ipertesi indicano che le fibre IIb sono maggiormente presenti negli ipertesi rispetto ai normotesi (Juhlin-Dannfelt et al., 1979). Inoltre, dato che l'ipertensione è associata a mutamenti emodinamici nella microcircolazione quali riduzione della densità capillare e vasocostrizione mediata da attività α -adrenergica, è stato formulato un modello emodinamico della resistenza insulinica (Julius et al., 1991). La vasocostrizione mediata dall'attività α -adrenergica diminuisce il lume dei vasi e aumenta la distanza di diffusione dei nutrienti e ne diminuisce l'afflusso ai muscoli, diminuendo quindi la quantità di glucosio consumato. Questa teoria ha ricevuto supporto da due studi in cui sia l'induzione di vasocostrizione, sia la somministrazione nel flusso sanguigno di norepinefrina sono risultate in una diminuzione acuta del consumo di glucosio mediato dall'insulina nei muscoli scheletrici (Jamerson et al., 1993; Jamerson, 1994). A sua volta la resistenza insulinica, e quindi l'iperinsulinemia, determina l'iperattività simpatica, dato che l'insulina stimola il sistema nervoso simpatico determinando vasocostrizione periferica (Tousoulis, 2007), dando quindi luogo ad un circolo vizioso.

La dislipidemia (anomalia lipidica caratterizzata da un alto livello di trigliceridi e un basso livello di colesterolo HDL), spesso secondaria all'iperinsulinemia, che causa una sovrapproduzione di trigliceridi da parte del fegato, può anche essere causata direttamente dall'iperattività simpatica: i cambiamenti emodinamici nella microcircolazione, mediati dall'attività simpatica, possono portare ad alterazioni nella tolleranza ai grassi e nei livelli di colesterolo, sempre a causa della riduzione della quantità di nutrienti, in questo caso grassi, che arrivano ai muscoli, dove vengono metabolizzati (Brook e Julius, 2000).

Questo quadro metabolico, al di là dell'ipertensione, influisce negativamente sulla salute cardiovascolare e può contribuire ad una franca patologia.

Sia l'iperinsulinemia che la dislipidemia danneggiano l'endotelio e facilitano la formazione di placche aterosclerotiche all'interno dei vasi, in particolare alle arterie coronarie. La resistenza insulinica facilita l'insorgenza di diabete mellito, che aumenta drasticamente il rischio cardiovascolare.

Alterazioni trofiche

Abbiamo visto che elevati livelli pressori causano ipertrofia nei tessuti del muscolo cardiaco e nella muscolatura liscia, determinando ipertrofia del ventricolo sinistro (predittore di malattia cardiaca e mortalità) e alterazioni nella struttura e elasticità delle pareti delle arteriole (fattore patogenetico di ischemia del miocardio, stroke e altre patologie) (cfr cap 1.2.1).

Se la causa più comune di ipertrofia ventricolare sinistra sono valori pressori stabilmente troppo elevati, anche l'iperattività simpatica può causare anomalie nella crescita e nel trofismo cellulare del tessuto cardiaco (Grassi, 1998). Ciò può avvenire attraverso due meccanismi principali: direttamente, per mezzo della stimolazione dei recettori α e β -adrenergici situati nel miocardio, che ne stimolano la crescita delle cellule (Iaccarino et al., 2001), e indirettamente, attraverso l'attivazione del sistema renina-angiotensina, dato che anche l'angiotensina II ha un forte effetto trofico. Si è infatti dimostrato che il blocco farmacologico della produzione di angiotensina II ha prodotto un miglioramento della struttura dei vasi di pazienti ipertesi (Mulvany, 1996); inoltre il blocco dell'angiotensina II ha prodotto un'inversione del processo di rimodellamento delle arteriole nel ratto (Li e Schiffrin, 1996).

L'elevato tono simpatico ha un ruolo diretto anche nel rimodellamento vascolare: infatti tale rimodellamento sarebbe caratterizzato dal cambiamento del rapporto tra spessore delle pareti e lumen del vaso e sarebbe dovuto ad una generale iperresponsività alla vasocostrizione (Folkow, 1995).

Alterazioni emodinamiche

L'iperattività simpatica spiega la presenza di elevata frequenza cardiaca spesso riscontrata negli ipertesi, e infatti l'elevata frequenza cardiaca viene considerata negli studi epidemiologici un segnale di alterazione autonoma.

Quando il nodo seno-atriale viene denervato farmacologicamente, bloccando sia le afferenze simpatiche che parasimpatiche, la frequenza cardiaca di soggetti ipercinetici torna normale. Sia l'iperattività simpatica che la ipoattività parasimpatica contribuiscono allo stato di ipercinesi nell'ipertensione, e elevati livelli plasmatici di catecolamine e registrazioni intraneurali ne supportano la teoria dell'origine neurale (Brook e Julius, 2000).

L'iperattività simpatica porta ad un incremento della frequenza cardiaca e della gittata sistolica (ipercinesi) ancora in presenza di valori pressori normali o lievemente alterati (Julius e Nesbitt, 1996), cui non corrisponde un parallelo decremento delle resistenze periferiche totali. Numerosi autori considerano l'elevata frequenza cardiaca un segnale di iperattività simpatica, e di conseguenza un importante fattore predittivo di ipertensione e disturbi cardiovascolari (Kim et al., 1999; Palatini e Julius, 2004; Palatini et al., 2006). L'esistenza di una significativa associazione tra la frequenza cardiaca a riposo e la probabilità di sviluppare disturbi cardiovascolari negli anni seguenti, indipendentemente da altri fattori di rischio riconosciuti, è stata confermata da diversi studi epidemiologici (cfr. Palatini e Julius, 2004, per una review). Nell'ambito Framingham Heart Study (Kannel et al., 1987), un progetto sull'individuazione dei fattori e caratteristiche che contribuiscono allo sviluppo di disturbi cardiovascolari, gestito dal National Institute of Health statunitense, partito nel 1948 e ancora in corso, è stato riscontrato che il potere predittivo dell'elevata frequenza cardiaca sulla mortalità era analogo al potere predittivo del fumo e del livello di pressione arteriosa sistolica, entrambi fattori riconosciuti per giocare un ruolo nell'incidenza delle malattie cardiovascolari. Nel Paris Prospective Study (Filipovsky et al., 1992), una ricerca prospettica condotta a Parigi sullo sviluppo dei disturbi cardiovascolari nella popolazione, in corso dal

1967, il potere predittivo della frequenza cardiaca è risultato secondo solo a quello del fumo (Palatini e Julius, 2004).

Oltre a servire come segnale di squilibrio autonomo, l'elevata frequenza cardiaca ha in se effetti negativi sulla salute cardiovascolare, in quanto è stata messa in relazione all'insorgenza di aritmie cardiache sia nell'uomo che in modelli animali (Hohnloser, et al., 1994; Schwartz et al., 1992). La relazione tra il rischio di morte improvvisa ed elevata frequenza cardiaca è spiegata dal fatto che la tachicardia induce un incremento della domanda di ossigeno del tessuto del miocardio; questo spesso accade in concomitanza a ipertrofia del ventricolo sinistro, che già aumenta il consumo di ossigeno. Nel contesto, comune nell'ipertensione, di aterosclerosi coronaria, disfunzioni endoteliali e ridotta vasodilatazione coronaria, questa richiesta ulteriore di ossigeno può predisporre all'ischemia (Brook e Julius, 2000). La sollecitazione delle arterie causate dalla elevata frequenza cardiaca sembra essere responsabile di un aumento della formazioni di lesioni aterosclerotiche, e l'elevata frequenza cardiaca è stata messa in relazione causale con l'aterosclerosi coronaria in modelli animali (Brook e Julius, 2000; Kaplan et al., 1987).

Alterazioni trombotiche

In individui ipertesi il volume del plasma è significativamente ridotto, mentre l'ematocrito è elevato, con conseguente aumento della viscosità del sangue e aumento del rischio di trombosi coronaria. Inoltre questa anomalia, sottoponendo i vasi a ulteriore sollecitazione, può peggiorare la disfunzione endoteliale e facilitare la rottura di placche aterosclerotiche, tutte possibili cause di esiti fatali (Brook e Julius, 2000).

Questo effetto sembra essere dovuto al tono simpatico che, attraverso l'attività α -adrenergica, esercita un effetto vasocostrittivo sulle venule, che causa uno spostamento del plasma dal flusso sanguigno verso lo spazio interstiziale (Cohn, 1966; Julius e Nesbitt, 1996). Questo effetto è stato dimostrato sperimentalmente negli umani tramite infusione di norepinefrina e da somministrazione di β -

bloccanti, che hanno lasciato intatta attività α -adrenergica (Cohn, 1966, Julius et al, 1972).

Ulteriore evidenza in supporto all'interazione tra aumento del tono simpatico e rischio trombotico viene dagli studi sulle piastrine e sul processo di coagulazione. L'epinefrina causa l'aggregazione di piastrine in vitro e in vivo. I livelli di tromboglobulina, un marker di ricambio di piastrine, sono elevati in pazienti ipertesi, e correlano coi livelli di epinefrina (Kjeldsen et al, 1988).

2.2 Reattività cardiovascolare e ipertensione

I primi a formulare l'ipotesi che un'esagerata risposta cardiovascolare ad uno stimolo stressante (nel caso in questione si trattava di "cold pressor test", immersione di una mano o un piede in acqua ghiacciata) potesse rivelare un maggiore rischio ipertensivo su base fisiologica furono Hines e Brown (1936). Da allora quella che viene chiamata Reactivity Hypothesis è stata ripetutamente testata in campo psicofisiologico.

Esistono evidenze sperimentali che illustrano la presenza di una maggiore reattività cardiovascolare nei soggetti ipertesi in fase iniziale rispetto a normotesi in risposta a compiti stressanti, sia passivi che attivi (Fredrickson, 1991; Manuk, 1990).

Recentemente, Kaushik e colleghi (2004) hanno sottoposto un gruppo di soggetti ipertesi non trattati ed un gruppo di soggetti normotesi ad una serie di compiti stressanti (mental arithmetic, imagery, ecc.), ed hanno riscontrato come in tutti i compiti i soggetti ipertesi mostrassero una reattività cardiovascolare significativamente maggiore dei soggetti normotesi.

Anche Deter e colleghi (2007_{a,b}) hanno confermato che soggetti con ipertensione essenziale in stadio 1 mostravano una maggiore reattività pressoria in risposta a compiti cognitivi e ad un'intervista stressante rispetto ai normotesi, ed inoltre questi soggetti presentavano una maggiore reattività rispetto anche a soggetti con

ipertensione secondaria a patologia renale durante una parte dell'intervista che evocava sentimenti di rabbia.

Nyklíček e colleghi (2005) hanno mostrato come soggetti con ipertensione essenziale borderline, oltre a presentare una maggiore reattività cardiovascolare rispetto ai normotesi in risposta a test di laboratorio, presentino anche un maggiore livello di cortisolo e immunoglobuline nella saliva, indici di una maggiore reattività anche a livello di asse ipotalamo-ipofisi-surrene e di risposta immunitaria, e quindi come vi sia una maggiore risposta generalizzata allo stress negli ipertesi.

Nell'ambiente dell'individuo, gli eventi esterni in grado di elicitare una risposta di difesa, possono essere di moltissimi generi, caratterizzati da un diverso grado di gravità e durata. Spesso sono situazioni acute che durano per un lasso limitato di tempo, come un trasloco, un cambio di lavoro, o una scadenza importante. Possono però verificarsi situazioni in cui lo stress assume caratteri di cronicità a causa della persistenza nel tempo della condizione stressante, o della frequente comparsa della stessa. Quando questo avviene, la sostenuta e/o ricorrente reattività cardiovascolare che viene generata può portare a lungo andare, in persone predisposte, allo spostamento verso l'alto dei livelli pressori anche a riposo, e quindi giocare un ruolo nell'eziopatogenesi dell'ipertensione e dei disturbi cardiovascolari correlati.

Questi effetti sono stati definiti sulla base di una vasta mole di ricerche di laboratorio che hanno cercato di riprodurre eventi stressanti che normalmente si presentano nel corso della vita e di studiarne gli effetti.

Manuck e Krantz (1986), unendo tecniche di laboratorio per la valutazione della risposta cardiovascolare, e misurazioni continue della pressione nel corso di una normale giornata di lavoro, hanno proposto due modelli di reattività cardiovascolare. Il primo, detto "recurrent activation model", è proprio di quei soggetti che presentano risposte caratterizzate da alta frequenza, con incremento maggiore per la frequenza cardiaca e uno meno pronunciato per la PA sistolica e gittata cardiaca, e rapido ritorno ai valori basali. Il secondo, detto "prevailing

state model”, è caratteristico di individui che mostrano una reazione con un pattern più vascolare, prolungata e sostenuta. Entrambi questi pattern di risposta possono avere nel lungo corso effetti nocivi sui livelli pressori.

2.2.1 Ipotesi patogenetiche dell’ipertensione arteriosa essenziale

Negli anni, gli studiosi che si sono occupati di reattività cardiovascolare si sono divisi in sostenitori di una versione “forte” della Reactivity Hypothesis, che interpreta la reattività esagerata come causa diretta di patologia a carico del sistema cardiovascolare, e sostenitori di un’interpretazione “debole” della stessa, che suggerisce che l’esagerata reattività possa essere un segnale di maggiore rischio cardiovascolare, senza necessariamente averne una diretta responsabilità (Lovallo e Gerin, 2003).

Manuck e colleghi (1990) hanno formalizzato tre possibili relazioni tra l’elevata reattività cardiovascolare e lo sviluppo di ipertensione:

1. elevata reattività come condizione necessaria e sufficiente per lo sviluppo di ipertensione
2. elevata reattività come contributo allo sviluppo di ipertensione
3. elevata reattività come segnale del rischio ipertensivo

Reattività cardiovascolare ad eventi esterni come condizione necessaria e sufficiente per lo sviluppo di ipertensione

Questo punto di vista considera l’elevata reattività come il punto di raccordo che accomuna tutti i fattori riconosciuti di rischio ipertensivo. Quindi la familiarità, la presenza di certi tratti psicologici, l’obesità, ecc., avrebbero come conseguenza appunto un aumento della reattività, e in questo modo esplicherebbero il loro ruolo nella patogenesi ipertensiva. È questo aumento della reattività che, in ultima istanza, spiega l’insorgere dell’ipertensione (Manuck et al., 1990).

Questa versione della reactivity hypothesis non è stata confermata dagli studi

presenti in letteratura. In diversi studi longitudinali l'elevata reattività non è risultata essere un predittore indipendente dell'ipertensione. Il suo valore predittivo è risultato comunque essere legato ad altri fattori, come il genere, la familiarità per l'ipertensione, e lo stress esperito quotidianamente (Light et al., 1992; Light et al., 1999; Carrol et al., 2001)

Elevata reattività come contributo allo sviluppo di ipertensione

Da questo punto di vista la reattività viene considerata un *fattore di rischio* per il successivo manifestarsi dell'ipertensione.

Abbiamo visto che l'ipertensione essenziale è una malattia multifattoriale nella cui eziologia sono implicati molti fattori di rischio. All'elenco dei fattori che aumentano la probabilità dell'insorgere dell'ipertensione si aggiungerebbe quindi anche l'elevata reattività.

Come ha fatto notare Weiss (1986), sebbene l'effetto additivo delle variabili rilevanti può essere compreso studiandole indipendentemente, le eventuali interazioni sinergiche possono risultare solo da studi multifattoriali. Per questo motivo si parla piuttosto di fattori di rischio, la cui interazione dinamica può avere come conseguenza la malattia ipertensiva (Weiss, 1986). Quindi, a seconda del peso che ricoprono i diversi fattori di rischio, l'elevata reattività potrebbe essere un contributo allo sviluppo dell'ipertensione solo in co-presenza con altre condizioni, come ad esempio la familiarità per l'ipertensione. Questo punto di vista ha trovato maggiore sostegno in letteratura (Light et al., 1992; Lawler et al., 1998; Light et al., 1999).

Elevata reattività come segnale del rischio ipertensivo

In questo caso si suppone che l'elevata reattività non abbia un ruolo nella catena causale di eventi che possono portare all'ipertensione. Il ruolo che le viene attribuito è quello di "segnale" che indica la presenza di un fattore sottostante che media sia l'elevata reattività che il rischio ipertensivo. Per avere un'effettiva utilità prognostica è implicito che l'elevata reattività debba essere un indice

distintivo della presenza di questo fattore sottostante. Se la presenza dell'elevata reattività potesse essere ricondotta ad altre cause allora perderebbe ogni suo valore predittivo. Ma la reattività cardiovascolare stessa può essere il frutto dell'interazione di più fattori, posti a livelli che vanno dal sistema nervoso centrale alla periferia (Lovallo e Gerin, 2003), ed è quindi difficile pensare che possa svolgere il ruolo di semplice campanello d'allarme.

In conclusione, evidenze sperimentali depongono a favore del fatto che l'eccessiva reattività cardiovascolare costituisca un fattore di rischio per lo sviluppo di ipertensione. Ad esempio, Light e colleghi (1999) hanno riscontrato che l'elevata risposta cardiovascolare a stressor fisici e psicologici era un valido predittore di un incremento pressorio a distanza di dieci anni, solo in concomitanza di familiarità positiva per l'ipertensione e frequente esposizione allo stress, per esempio sul luogo di lavoro.

Light e colleghi (2001) hanno quindi suggerito che la reactivity hypothesis debba essere aggiornata secondo una più completa "teoria della responsività allo stress modulata dai geni e dall'ambiente", secondo la quale l'elevata reattività può essere un fattore di rischio dell'ipertensione specie se l'ambiente è causa di un'esperienza cronica di stress. La reattività deve quindi essere studiata in relazione alla vulnerabilità alla patologia, che può essere genetica (ad es. associata a disfunzioni ereditarie) o acquisita (ad es. dovuta a patologie).

Schwartz e colleghi (2003) hanno proposto un modello della relazione tra stress e ipertensione che tiene conto dei danni provocati dall'eccessiva reattività cardiovascolare, ma anche dei fattori individuali genetici e acquisiti che possono giocare un ruolo nella patogenesi ipertensiva, illustrato in figura 2.3.

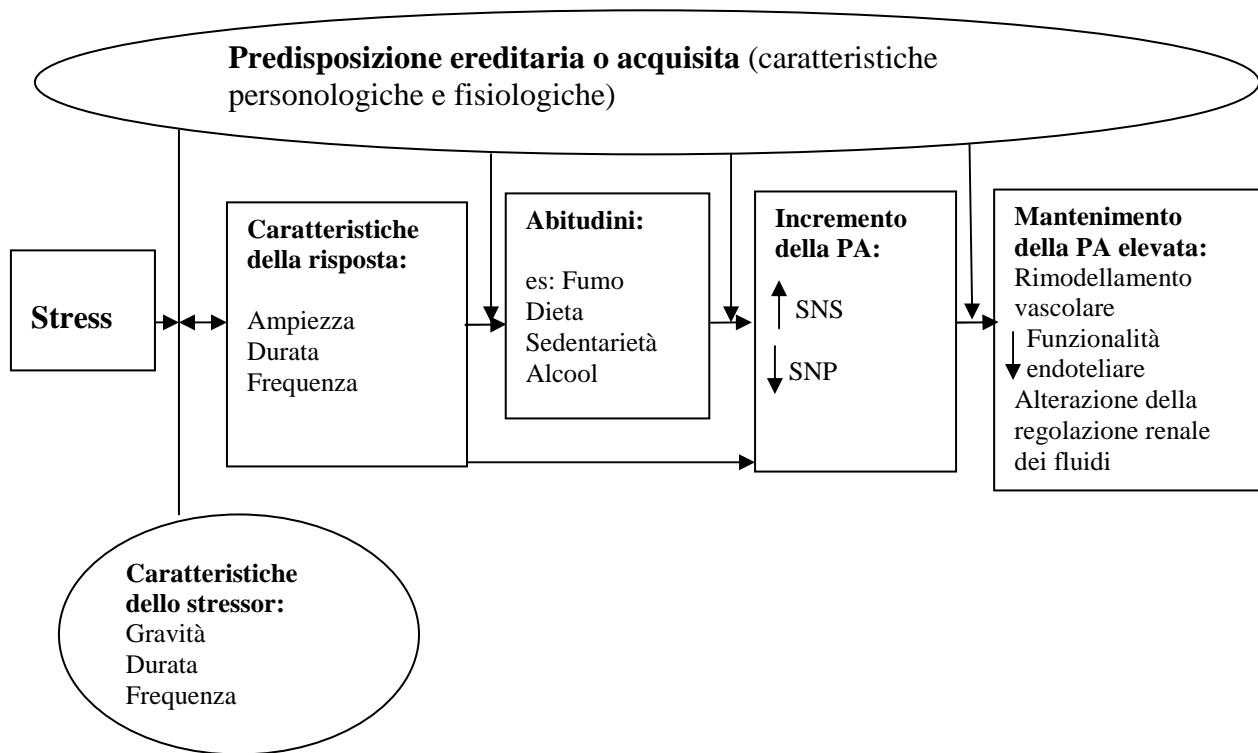


Figura 2.3: Modello dell'associazione tra stress e ipertensione (da Schwartz et al. 2003, modificato)

La relazione tra esposizione allo stress e la risposta cardiovascolare è modulata dalle caratteristiche dell'evento stressante (gravità, frequenza e durata), e dalle predisposizioni individuali (fattori genetici, di personalità, ecc..), che influenzano tutte le componenti del modello. La risposta ad una stimolazione stressante può essere comportamentale e fisiologica o solamente fisiologica, e può variare in ampiezza, durata e frequenza. In particolare l'innalzamento della PA, che si verifica attraverso l'attivazione del sistema nervoso simpatico, l'inibizione del parasimpatico e vasocostrizione locale, a sua volta influenzata da abitudini come fumo, alcol, dieta sbilanciata, può infine portare ad uno stabile innalzamento dei valori pressori per mezzo di meccanismi di rimodellamento vascolare, alterazione endoteliale e sbilanciamenti dell'equilibrio dei fluidi corporei.

2.3. Diversi pattern di reattività cardiovascolare

È noto da tempo che gli individui mostrano delle differenze individuali nei pattern di reattività cardiovascolare in risposta ad eventi esterni.

A partire dalla metà del secolo scorso, lo studio di questi differenti pattern ha cercato di identificare una relazione tra differenti modalità di risposta a stimoli stressanti e il rischio di sviluppare disturbi cardiovascolari. Wolf e colleghi (1955) hanno riscontrato due pattern emodinamici in risposta ad un'intervista stressante: uno caratterizzato da un aumento della PA, mediato da attivazione β -adrenergica, che determina un aumento della gittata cardiaca, concomitante ad una diminuzione delle resistenze periferiche totali, e uno caratterizzato da un aumento della PA dovuto prevalentemente ad un incremento dell'attività α -adrenergica che determina un aumento delle resistenze periferiche. Wolf e Wolff (1951) hanno ipotizzato che il primo pattern fosse tipico dei normotesi, e il secondo fosse tipico di soggetti ipertesi.

Un lavoro seguente di Hejl (1957) ha permesso di identificare un terzo pattern, che vede l'incremento pressorio prodotto da un moderato incremento sia della gittata cardiaca che delle resistenze periferiche totali.

Il primo pattern è stato definito *cardiaco* in quanto si caratterizza per un marcato aumento della gittata e frequenza cardiaca, mentre il secondo è stato definito *vascolare* in quanto è caratterizzato da un incremento delle resistenze periferiche totali, mentre il terzo pattern è stato definito *misto* (Deambrosky e MacDougal, 1983).

Alcuni autori hanno individuato in soggetti che tendono a reagire agli stressor con un pattern vascolare un maggiore rischio di incorrere in patologie a carico del sistema cardiovascolare, in particolare ipertensione (Saab et al., 1992, Light et al., 1989, Girdler et al., 1990). Questa prevalenza di un pattern di risposta vascolare è stato osservato in gruppi di Afroamericani rispetto ad Americani bianchi e in uomini rispetto a donne. Dato che questi gruppi hanno più

probabilità di sviluppare ipertensione, gli autori hanno propeso per una relazione causale tra pattern vascolare e rischio ipertensivo.

Tuttavia ulteriori studi hanno ottenuto risultati opposti, facendo propendere per una associazione tra pattern cardiaco e rischio cardiovascolare (Lawler et al., 1995, 2001, Light et al., 1993_{a,b}). Lawler e colleghi (2001) hanno trovato non solo che gli uomini tendevano a mostrare prevalentemente un pattern cardiaco in risposta a compiti di laboratorio stressanti, ma anche che questo era associato a livelli maggiori di PA sistolica e diastolica e di RPT a riposo, condizioni descritte come predittive di ipertensione (Julius et al., 1983; Lovallo e al'Absi, 1998). Inoltre, il gruppo che mostrava un pattern misto, rappresentato da meno del 10% del campione, ha mostrato i maggiori incrementi di PA sia sistolica che diastolica in risposta ai compiti stressanti.

Gregg e colleghi (2002) hanno introdotto un modello in cui non è solo il pattern di risposta a determinare il rischio ipertensivo, ma anche il grado in cui gli individui compensano l'incremento pressorio dovuto ad una maggiore attività cardiaca oppure ad un incremento delle resistenze periferiche. Dato che la gittata cardiaca e le resistenze periferiche non sono parametri indipendenti, individui che rispondono allo stress con un incremento della gittata cardiaca, se non compensano riducendo il tono vascolare possono essere a rischio di disturbi cardiovascolari a causa di iperperfusioni dei tessuti e danno endoteliale dovuto alla eccessiva sollecitazione del flusso sanguigno sulle pareti dei vasi. Viceversa, individui che rispondono con un incremento delle resistenze periferiche non adeguatamente compensato da un decremento dell'attività cardiaca possono essere a rischio di sviluppare un danno a livello della contrattilità vascolare dovuto a ripetuti e/o prolungati episodi di eccessiva resistenza vascolare (Gregg et al., 2002).

Ottaviani e colleghi (2006) hanno riscontrato una più alta pressione arteriosa sistolica e diastolica durante una misurazione continua nelle 24 ore in soggetti che mostravano un pattern cardiaco in risposta a compiti di laboratorio, in associazione ad un alto deficit di compensazione, come illustrato in figura 2.4, ed

hanno suggerito che sia questa associazione ad avere un ruolo nella patogenesi ipertensiva.

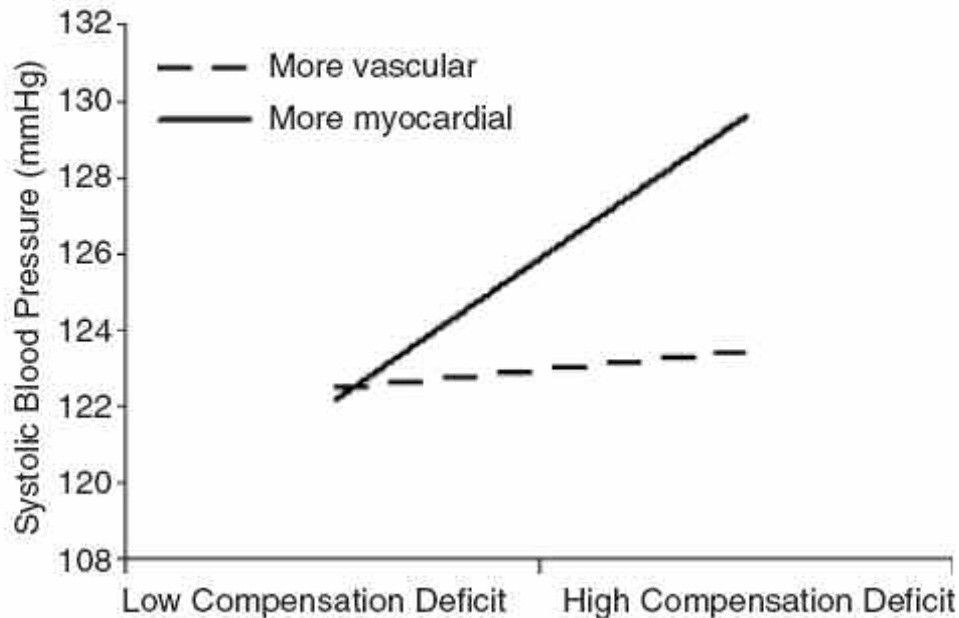


Figura 2.4: Associazione tra profilo emodinamico e deficit di compensazione in relazione alla PA sistolica misurata nelle ore di veglia. Soggetti che presentano un pattern di reattività cardiaco, in associazione ad un alto deficit di compensazione, mostrano i livelli pressori più alti (da Ottaviani et al., 2006)

I pattern di reattività sono relativamente stabili per ogni individuo. Tuttavia nel caso di individui che sviluppano ipertensione arteriosa, è stato riscontrato uno spostamento da un pattern prevalentemente cardiaco, che si riscontra nelle fasi iniziali del disturbo ipertensivo (ipertensione borderline), ad un pattern prevalentemente vascolare, che si riscontra invece nella fase conclamata dell'ipertensione.

Julius (1993) ha proposto un modello patogenetico dell'ipertensione essenziale, suggerendo che questa transizione da un pattern all'altro rifletta un sottostante mandato del sistema nervoso centrale di mantenere la pressione ad un determinato livello. Secondo questo modello, l'aumento del tono simpatico nelle

fasi iniziali dell'ipertensione induce nel tempo una progressiva diminuzione della responsività β -adrenergica. Parallelamente, si verifica un incremento delle resistenze periferiche date da un'alterazione nella funzionalità e anatomia dei vasi. Questi infatti sono soggetti, con l'avanzare della patologia ipertensiva, ad una eccessiva sollecitazione, che causa ipertrofia. In questi vasi ipertrofici, la contrazione della muscolatura liscia in risposta a stimolazione α -adrenergica, risulta accentuata, e questa propensione per l'eccessiva vasocostrizione sembra essere responsabile dell'aumento delle resistenze periferiche che si osserva col progredire dell'ipertensione. Questo meccanismo spiega il passaggio da un pattern di reattività β -adrenergico ad uno α -adrenergico. Una volta che si è instaurata la patologia ipertensiva, si ha quindi una riduzione del tono simpatico, dato che i livelli pressori sono mantenuti prevalentemente dalle alterazioni strutturali dei vasi.

Questi pattern di risposta, cardiaco e vascolare, corrispondono a due tipi di risposta di difesa che possono essere messi in pratica dall'organismo, la risposta di difesa attiva e passiva (Vila et al, 2007). Queste tipologie di risposta riflettono diverse strategie di fronteggiamento dell'evento (coping) da parte dell'individuo (Obrist, 1981). Possiamo definire il coping come l'insieme degli sforzi cognitivi e comportamentali con cui l'individuo cerca di padroneggiare, ridurre o tollerare le pressioni interne ed esterne che minacciano le sue risorse di adattamento (Lazarus e Folkman, 1984). In generale coping attivo è definito in termini di opportunità di influenzare l'esito di un evento, mentre il coping passivo si identifica con l'impossibilità di controllarne gli esiti.

Il pattern di attivazione psicofisiologica evocato in situazioni di coping attivo è caratterizzato tipicamente da un aumento della frequenza cardiaca, della gittata cardiaca e della pressione sistolica, mediato a livello β -adrenergica. In situazioni di coping passivo viene invece elicitato un pattern di attivazione psicofisiologica tipicamente vascolare, derivante dell'innervazione α -adrenergica del sistema nervoso simpatico, prevalente a livello dei vasi sanguigni. Si osservano sempre, infatti, moderati incrementi pressori diastolici, dovuti prevalentemente ad un

aumento delle resistenze periferiche totali, mentre la frequenza e la gittata cardiache possono anche diminuire.

Obrist (1981) sostiene che l'esagerata reattività cardiovascolare a stress psicologici, principalmente in condizioni di coping attivo, abbia un ruolo rilevante nella patogenesi ipertensiva.

2.4 Studio della reattività cardiovascolare in laboratorio

L'esposizione a stimoli stressanti in laboratorio si è mostrata in grado di attivare reazioni misurabili, soprattutto a livello cardiovascolare, come variazioni della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa, particolarmente spiccate in pazienti ipertesi in fase iniziale (Deter et al., 2007, Kaushik et al., 2004, Fredrickson e Matthews, 1990).

L'assunto che sta alla base dello studio della reattività cardiovascolare in laboratorio è che le risposte degli individui ai compiti sperimentali rispecchino le loro risposte a situazioni stressanti nella vita di ogni giorno.

In letteratura le condizioni-stimolo utilizzate nella ricerca sulla reattività cardiovascolare sono suddivisibili principalmente in test attivi e test passivi.

I test attivi, che comprendono compiti in cui il soggetto può influenzare il risultato della prova, elicitano una risposta del soggetto prevalentemente cardiaca, assimilabile dal punto di vista fisiologico ad una risposta di difesa di tipo attivo (Schneiderman e McCabe, 1989). Questa fa sì che si verifichi l'attivazione di un pattern psicofisiologico tipicamente β -adrenergico, con marcato aumento di FC e PA, soprattutto sistolica, e vasodilatazione muscolare (Schneiderman e McCabe, 1989).

Nei compiti passivi l'individuo non può influenzare il risultato della prova. Tipicamente durante queste prove i soggetti rispondono con un pattern di risposta prevalentemente vascolare, assimilabile dal punto di vista fisiologico ad una risposta di difesa passiva. Il corrispondente pattern emodinamico è di tipo α -

adrenergico, con incrementi pressori di minore entità dovuti in genere ad un aumento delle resistenze periferiche totali, mentre la frequenza cardiaca e la gittata cardiaca tendono a diminuire (Schneiderman e McCabe, 1989).

I compiti sperimentali possono anche essere suddivisi in test fisici e test psicologici. Incrociando entrambe queste suddivisioni, possiamo grossolanamente raggruppare i compiti di laboratorio in quattro sottogruppi, compiti attivi, fisici e psicologici, e compiti passivi, fisici e psicologici, come illustrato in figura 2.5

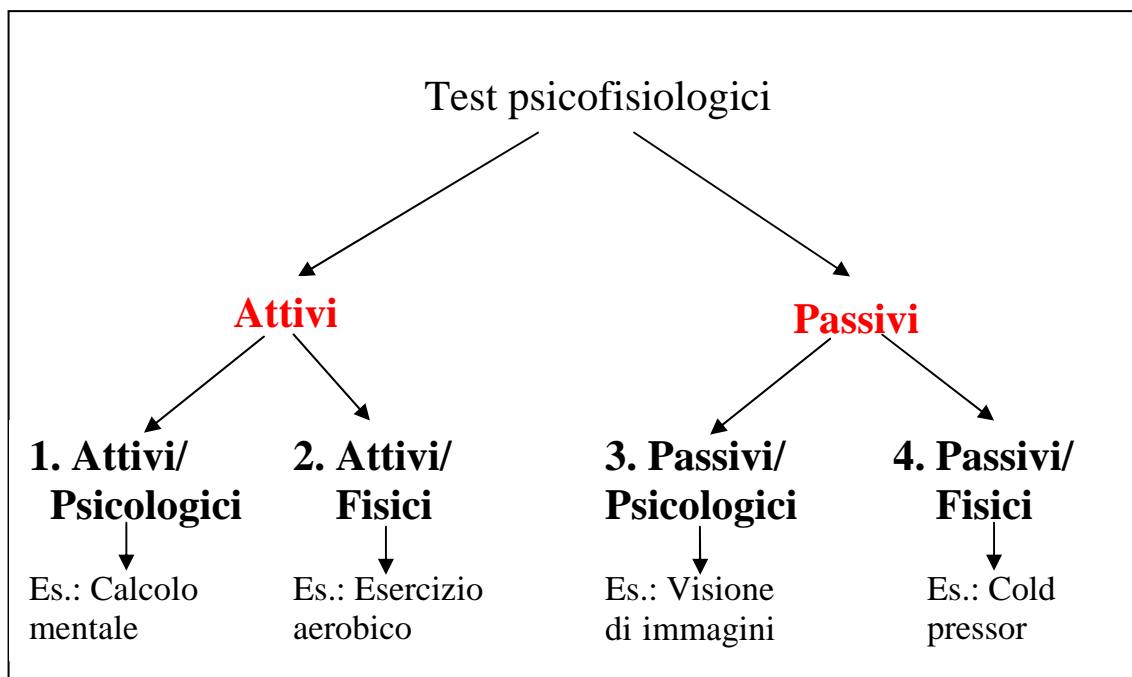


Figura 2.5: Suddivisione dei test psicofisiologici in base al tipo di risposta richiesta.

1. Fra i test attivi di tipo psicologico i più comunemente usati nella ricerca sulla reattività cardiovascolare ci sono:

- Test cognitivi. Sono test ideati ed utilizzati prevalentemente per lo studio di processi attentivi e di ragionamento, e impiegati nella ricerca sulla reattività cardiovascolare in quanto hanno la caratteristica di elicitare una risposta assimilabile alla risposta di difesa. Il più utilizzato è il Mental Arithmetic (Armario et al., 2003), che consiste nel far compiere al soggetto operazioni aritmetiche, in genere sottrazioni successive a partire da un numero a tre cifre. Queste operazioni devono essere compiute nel modo più accurato e

veloce possibile, sotto pressione temporale. A volte viene assegnato un piccolo incentivo in denaro ad ogni risposta corretta. Kohler e colleghi (1997) hanno evidenziato che le risposte della pressione arteriosa a questo tipo di test nei soggetti con ipertensione borderline sono significativamente maggiori e più prolungate di quelle dei soggetti normotesi, in particolare per quanto riguarda la pressione arteriosa sistolica. Un altro test cognitivo molto usato è lo Stroop Test (Stroop, 1935), un compito di attenzione selettiva che prevede l'inibizione di un'attività automatica. Consiste nel denominare il colore con cui è scritta una parola (spesso il nome di un diverso colore), tralasciando il significato della parola stessa. Ditto (1986) ha riscontrato che soggetti con familiarità positiva per l'ipertensione mostrano una maggior risposta della pressione arteriosa sistolica a questo test, rispetto soggetti con familiarità negativa. I compiti che misurano i tempi di reazione invece richiedono al soggetto, nella versione semplice, di premere un pulsante il più in fretta possibile dopo la comparsa di un determinato segnale. Soggetti ipertesi borderline mostrano una reattività cardiovascolare maggiore rispetto a soggetti normotesi in risposta a questo compito (Sherwood et al., 1995); maggiore reattività che si è evidenziata anche in soggetti con familiarità positiva per l'ipertensione rispetto a soggetti con familiarità negativa (Hastrup et al., 1982).

- Test psicosociali. Simulano situazioni sociali di sfida o competizione. Producono una forte attivazione cardiovascolare sia in soggetti ipertesi che normotesi. Tra questi il più utilizzato è il videogame. Questo test comprende una componente psicosociale, in quanto si basa sulla competizione, oltre a una componente cognitiva propria della risoluzione del gioco. E' stato evidenziato come soggetti ipertesi allo stadio iniziale tendano, rispetto ai normotesi, ad avere una maggiore reattività pressoria in questo tipo di test (Perkins, 1986). Glass (1980) ha mostrato che soggetti

ipertesi mostrano una maggiore attivazione cardiovascolare e neuroendocrina rispetto ai normotesi in risposta a questo compito.

Un altro compito con caratteristiche psicosociali è lo Speech Test, che consiste nel far tenere al soggetto un discorso su un argomento assegnato in presenza di un pubblico formato da persone a lui sconosciute. Questo test viene solitamente utilizzato nell'ambito dello studio dell'ansia sociale, ma da diversi anni ha trovato impiego anche nello studio della reattività cardiovascolare (LePailleur et al., 2001; Palatini et al., 2003), della risposta immunitaria (Mills et al., 2003) e della risposta neuro-ormonale (Al'Absi et al., 2003) in soggetti ipertesi o ad alto rischio ipertensivo, grazie alla capacità di elicitare un'ampia risposta del SN Autonomo, prevalentemente di tipo β -adrenergico. Lo speech è infatti il test che provoca le maggiori risposte cardiovascolari, presentando incrementi pressori nell'ordine dei 25-30 mmHg per la pressione sistolica e di 15-20 mmHg per la diastolica (Al'Absi et al., 1997, Saab et al., 1992).

2. I compiti attivi di tipo fisico più comunemente usati nella ricerca sulla reattività cardiovascolare sono quelli che prevedono un'attività isotonica. Al soggetto viene chiesto di aumentare il proprio sforzo fisico durante un esercizio di salita e discesa di gradini, di corsa sul tapis roulant o di cyclette, fino al raggiungimento di un valore di frequenza cardiaca prestabilito. Questo esercizio provoca un marcato incremento della PA sistolica, nell'ordine di 50-70 mmHg sia in soggetti ipertesi che normotesi. Tuttavia i soggetti ipertesi mostrano un maggiore incremento della pressione arteriosa diastolica rispetto a soggetti normotesi, a causa della mancata riduzione delle resistenze periferiche. Questo determina anche il maggior tempo richiesto ai soggetti ipertesi per tornare a valori pressori pre-esercizio (Palatini, 1988).

3. I compiti passivi di tipo psicologico consistono prevalentemente nella visione di una serie di immagini o di un filmato a contenuto emozionale. In generale le modificazioni cardiovascolari sono determinate dal contenuto della stimolazione.

Sono test poco utilizzati nella ricerca sull'ipertensione. Steptoe e colleghi (1984) hanno condotto uno dei pochi studi che ha utilizzato la visione di un filmato emozionale per l'induzione della reattività cardiovascolare in soggetti ipertesi borderline e normotesi, non trovando differenze tra i gruppi. Questo risultato mostra che il compito di visione passiva non si è mostrato in grado di elicitare l'iperreattività cardiovascolare dei soggetti ipertesi borderline rispetto ai normotesi osservata invece per mezzo di compiti attivi. Sherwood e colleghi (1990) hanno analizzato il pattern emodinamico di un gruppo di normotesi in risposta alla visione di due filmati, uno definito Low stress (paesaggi) e uno definito High Stress (sequenza di un film di azione), trovando che il film High stress induceva il maggiore incremento della gittata cardiaca e della PA sia sistolica che diastolica, ma non delle resistenze periferiche, rispetto al film Low Stress, che non induceva nessuna reattività. Questo risultato indica che test passivi non sono in grado di evocare solamente risposte vascolari, ma anche risposte cardiache.

4. Test passivi di tipo fisico comprendono prevalentemente compiti che prevedono la sollecitazione di una parte del corpo. Il cold pressor test, che consiste nell'immersione di una mano o un piede in acqua a 0°C, è uno degli stressor più utilizzati. La risposta, tipicamente α -adrenergica, consiste in un aumento del tono simpatico, un marcato incremento delle resistenze periferiche totali con conseguente innalzamento pressorio, cui si accompagna una diminuzione della gittata cardiaca. In risposta a questo test i soggetti normotesi e gli ipertesi borderline non presentano differenze significative (Hastrupp et al., 1982; Fredrikson, Matthews, 1990). Invece, questo test sembra produrre una più consistente attivazione cardiovascolare in soggetti ipertesi in fase avanzata, rispetto a soggetti normotesi (Schneiderman, 1989). Questi risultati sono coerenti con il modello dell'ipertensione che passa da una reattività β -adrenergica nelle fasi iniziali, (soggetti ipertesi borderline che mostrano un'esagerata reattività a compiti attivi), ad una α -adrenergica nella fase conclamata, (soggetti ipertesi conclamati che mostrano un'esagerata reattività ai compiti passivi).

Un altro compito passivo di tipo fisico è il tilt test, che richiede che il soggetto si stenda in posizione supina su un lettino reclinabile che viene fatto passare dalla posizione orizzontale (clinostatica) a quella verticale (ortostatica) con velocità diverse e attraverso diversi gradi di inclinazione. In risposta a questo spostamento passivo si registra un decremento della PA sistolica e un aumento della PA diastolica, accompagnati da un aumento della frequenza cardiaca, maggiore nei soggetti normotesi, e delle resistenze periferiche totali, maggiore invece in soggetti ipertesi (James et al., 2001).

Compiti emozionali

La maggiore parte dei compiti utilizzati nella ricerca sulla reattività cardiovascolare non presenta caratteristiche prettamente emozionali, benché se venga richiesto ai soggetti di valutare il grado di piacevolezza o spiacevolezza dei compiti, questi ottengono una valutazione di spiacevolezza, più o meno accentuata a seconda della natura del test. Esistono però alcuni test psicologici, sia attivi che passivi, che hanno la caratteristica poter indurre specifiche connotazioni emozionali.

I test emozionali di tipo attivo sono numerosi ed includono test specificatamente emozionali, come l'imagery (Roberts e Weerts, 1982), le interviste emozionali (Goldstein, 1981); test cognitivi in cui è stata manipolata la componente emozionale, come lo Stroop Test emozionale; compiti con componente sociale e interpersonale, come lo speech test (Al'Absi e Wittmers, 2003), i compiti di role playing (Lassner et al., 1994). Quest'ultimo tipo di compiti in particolare stanno trovando una larga applicazione nello studio della reattività cardiovascolare nell'ipertensione, in quanto altamente ecologici (l'interazione sociale caratterizza anche la maggior parte delle esperienze stressanti nella vita quotidiana) e quindi in grado di fornire misure delle risposte pressorie allo stress più strettamente correlate con i livelli pressori misurati sul campo, rispetto a test non di natura sociale ed emozionale.

Numerosi sono gli studi che hanno utilizzato l'imagery nello studio della reattività cardiovascolare. L'imagery consiste nell'immaginazione guidata di situazioni a forte connotazione emozionale. La procedura immaginativa può partire dalla lettura di un breve testo descrittivo di una situazione emotiva o semplicemente suggerendo al soggetto di richiamare alla memoria esperienze in cui ha provato una determinata emozione. E' da considerarsi un test attivo in quanto è il soggetto stesso che produce la condizione di stimolazione, anche se non è richiesto alcun atto fisico diretto. Molti di questi studi hanno cercato di attribuire ad ogni emozione un correlato psicofisiologico specifico. I risultati più consistenti in questa linea di ricerca si sono ottenuti nella differenziazione tra rabbia e ansia. Diversi autori (Schwartz et al., 1981; Roberts e Weerts, 1982; Sinha et al., 1992) hanno riscontrato durante un compito di imagery di rabbia incrementi di pressione arteriosa diastolica significativamente maggiori rispetto alla condizione di ansia, mentre i cambiamenti nei valori di pressione arteriosa sistolica e frequenza cardiaca erano associati all'intensità dell'emozione suscitata nel compito piuttosto che al tipo di emozione stessa.

Le interviste emozionali prevedono che al soggetto vengano poste delle domande tese a richiamare alla mente situazioni emozionalmente connotate. Sono stati effettuati numerosi studi che differiscono tra loro per il tipo di contenuto dell'intervista, come situazioni stressanti generiche (es. problemi di vita quotidiana), ostilità, rabbia, eventi personali emozionalmente rilevanti come un fallimento o una perdita. Lo studio della reattività cardiovascolare dei soggetti ipertesi rispetto a soggetti normotesi ha evidenziato significative differenze tra i due gruppi nella direzione di una maggior reattività degli ipertesi. In particolare nelle interviste richiamanti contenuti di rabbia e ostilità si è registrato un notevole incremento pressorio negli ipertesi, che non ha trovato corrispondenza nei normotesi. Per quanto riguarda invece contenuti di natura personale (fallimenti o perdite) sono stati osservati incrementi pressori rilevanti sia negli ipertesi che nei normotesi, ma il ritorno dei livelli basali avveniva

significativamente più velocemente nei normotesi che negli ipertesi (Goldstein, 1981).

Lo Speech Test, già illustrato tra i compiti attivi psicosociali, possiede diversi vantaggi: il materiale può essere adattato al soggetto in esame, le consegne possono essere modificate in modo da indurre uno specifico connotato emozionale, come paura o rabbia, ed inoltre è uno stressor che unisce diverse componenti, tra cui il carico emozionale dell'argomento discusso, il timore di una performance scadente, e la richiesta di mantenere il controllo e l'atteggiamento davanti al pubblico, anche se simulato, ed è quindi più simile alle esperienze quotidiane dei soggetti rispetto ad altre procedure (Palatini et al., 2003). Numerosi autori si sono dedicati a studiare le variabili che rendono il test maggiormente attivante, come per esempio il contesto ricreato all'interno del laboratorio, che può essere supportivo o provocatorio (Gallo et al., 2000), o il tema del discorso richiesto al soggetto, che può consistere in un fatto di cronaca, uno scenario di fantasia, un ricordo di vita personale, un discorso per disculparsi da una falsa accusa, ecc. (Grossman et al., 2001; Hawkey et al., 2001). Sembra comunque che una connotazione emotiva negativa del discorso, si associ ad una più intensa risposta endocrina, cardiovascolare e psicologica, rispetto alla connotazione neutra (al'Absi et al., 1997).

Come abbiamo visto, i test passivi psicologici prevedono la visione passiva di immagini o filmati emozionali, che non si sono mostrati in grado di elicitare l'iperreattività cardiovascolare di soggetti ipertesi borderline rispetto a soggetti normotesi come i compiti attivi (Steptoe et al., 1984). Tuttavia i compiti emozionali passivi, eliminando la componente di attivazione comportamentale che necessariamente accompagna le risposte a compiti attivi, sono in grado di mettere in luce le caratteristiche del processamento emozionale sottostante, e sono, da questo punto di vista, complementari ai test attivi. Dati sull'utilizzo dei test di visione passiva di immagini emozionali per lo studio del processamento emozionale di soggetti ipertesi non sono presenti in letteratura. Tuttavia sono stati ampiamente studiati in soggetti normotesi i pattern di reattività

psicofisiologica a diverse categorie di contenuti. Soggetti normotesi presentano un maggiore incremento pressorio in risposta a stimolazione a contenuto positivo (coppie in atteggiamento erotico) rispetto a contenuti spiacevoli e neutri (Sarlo et al., 2005). Sempre in soggetti normotesi, è stato notato un pattern cardiaco trifasico in risposta alla visione di immagini, che comprende una decelerazione iniziale, seguita da un'accelerazione e da una seconda decelerazione. Stimoli spiacevoli producono un'ampia decelerazione iniziale, mentre gli stimoli piacevoli producono la maggiore accelerazione intermedia. Di fatto, la risposta cardiaca alle immagini spiacevoli spesso non mostra alcuna accelerazione ma una decelerazione sostenuta per tutto il tempo della visione (Bradley et al., 2000). La risposta di conduttanza cutanea invece, essendo un indice di attivazione simpatica, mostra una maggiore risposta alle immagini altamente attivanti, indipendentemente dal contenuto (Bradley et al., 2001).

2.4.1 Valore predittivo e generalizzabilità dei test di laboratorio

Come abbiamo visto, l'assunto che sta alla base dello studio della reattività cardiovascolare in laboratorio è che le risposte degli individui ai compiti sperimentali rispecchino le loro risposte a situazioni stressanti nella vita di ogni giorno. Molti autori hanno messo in dubbio il fatto che gli stressor di laboratorio siano in grado di elicitare risposte analoghe a quelle che si verificano nell'ambiente naturale (Schwartz, 2003). Un limite alla generalizzabilità dei test di laboratorio può derivare dal fatto che la reattività cardiovascolare è molto sensibile all'interazione tra persona e situazione. Gerin e colleghi (1998), ad esempio, hanno sottoposto studentesse di college allo stesso test (mental arithmetic) in quattro occasioni, due volte in laboratorio, una volta nel luogo dove solitamente seguivano le lezioni, e una volta nel luogo dove solitamente passavano il tempo libero, e hanno riscontrato una bassa correlazione tra le risposte cardiovascolari ottenute in setting differenti.

Un problema non trascurabile è che molti test di laboratorio hanno una scarsa validità ecologica. Spesso infatti la scelta di utilizzare un test è dettata soprattutto dalla facilità di somministrazione e dalla possibilità di controllare le variabili intervenienti, più che dal fatto che lo stressor sia analogo a situazioni della vita reale. Le situazioni stressanti che sono state associate a disturbi cardiovascolari, ad esempio, sono stress lavorativo, dissidi familiari, accudimento dei figli, ecc. (Schnall et al., 1998; Orth-Gomer et al., 2000; Schultz e Beach, 1999), e non è stata dimostrata l'associazione tra le risposte questi eventi e la risposta a compiti di laboratorio come il cold pressor o il mental arithmetic (Schwartz, 2003).

Linden e colleghi (1998) in una review hanno notato come alcuni studi hanno mostrato una maggiore generalizzabilità per compiti a salienza sociale come lo speech test, rispetto ai più tradizionali compiti di laboratorio. Questo suggerisce che i compiti sociali possono essere più rappresentativi delle situazioni stressanti quotidiane rispetto a compiti cognitivi e fisici più tradizionalmente usati nello studio della reattività cardiovascolare.

Per ovviare al problema della generalizzabilità, negli ultimi anni si stanno affermando gli studi sul campo, grazie anche al progresso nelle tecniche di registrazione fisiologica di tipo continuo, che permettono di registrare gli indici di reattività cardiovascolare durante le attività quotidiane. Il monitoraggio continuo di indici cardiovascolari durante una normale giornata dà l'opportunità di osservare i cambiamenti che avvengono nelle situazioni naturali, che possono essere difficili da riprodurre in laboratorio. Per esempio, il lavoro può essere una grossa fonte di stress difficile da riprodurre in un contesto sperimentale.

Il vantaggio degli studi sul campo consiste nel fatto che è possibile valutare l'entità reale delle risposte cardiovascolari nell'ambiente, la loro durata e ricorrenza nel tempo. Due sono le possibili metodologie utilizzabili: una prevede l'utilizzo degli stessi compiti che solitamente si applicano in laboratorio, ma adattati alla situazione reale, l'altra consiste nel semplice monitoraggio dei soggetti durante le loro normali attività quotidiane.

Il vantaggio dei compiti di laboratorio rispetto agli studi sul campo consiste nel fatto che il soggetto solitamente è in una condizione in cui i suoi movimenti sono limitati, l'ambiente viene mantenuto costante ed è solo lo sperimentatore a determinare le stimolazioni. Nella vita reale è impossibile tenere sotto controllo variabili di disturbo come il movimento, la postura, la temperatura, o l'ingestione di cibo. Tuttavia la valutazione della reattività cardiovascolare in laboratorio è vantaggiosa solo se è in grado di essere predittiva della reattività che si produce nell'ambiente naturale. A questo scopo sono stati condotti diversi studi che hanno confrontato la reattività dello stesso gruppo di soggetti a compiti di laboratorio e durante una normale giornata di lavoro.

Manuck e Krantz (1986) hanno mostrato che soggetti che presentavano nel corso della giornata frequenti aumenti pressori acuti, rispondevano ai compiti di laboratorio attivi con un pattern caratterizzato prevalentemente da accelerazione della frequenza cardiaca ed in misura minore da un incremento della PA sistolica, mentre soggetti che presentavano nel corso della giornata una attivazione pressoria meno accentuata ma più prolungata, rispondevano ai compiti di laboratorio con un pattern caratterizzato da incremento della PA sia sistolica che diastolica e delle resistenze periferiche, con un recupero più lento (cfr par 2.2). Questo risultato indica che i pattern di risposta cardiovascolare rilevati con compiti di laboratorio corrispondono in effetti a diversi pattern di risposta nella vita quotidiana.

Fredrickson e colleghi (1990) hanno monitorato i valori pressori di un gruppo di soggetti durante un giorno di lavoro e durante un giorno di riposo a casa, e successivamente ne hanno valutato la reattività cardiovascolare a diversi compiti di laboratorio, trovando una correlazione tra la reattività pressoria sistolica in risposta a compiti di laboratorio e i livelli pressori sistolici registrati sia al lavoro che a casa.

Anche Mc Kinney (1985) ha mostrato come la reattività pressoria registrata in risposta al cold pressor test, ad un compito che prevedeva la registrazione di

tempi di reazione e ad un videogame, correlava con la reattività pressoria registrata durante una valutazione nell'ambiente di lavoro con indici pari a 0.57 per il cold pressor, 0.61 per i tempi di reazione e 0.69 per il videogame. E' degno di nota il fatto che la correlazione minore riguardasse un compito passivo e la correlazione maggiore riguardasse un compito attivo psicosociale a carattere spiccatamente competitivo, e quindi con caratteristiche simili a quelle dall'ambiente lavorativo.

Esistono tuttavia studi che invece non hanno riscontrato una correlazione tra reattività cardiovascolare in risposta a compiti di laboratorio e monitoraggio sul campo (Parati et al., 1988; Majahalme e Turjanmaa, 1998). Tuttavia il fatto che questi studi abbiano utilizzato come stressor compiti con una scarsa corrispondenza nella vita quotidiana, come il cold pressor o il mental arithmetic, può lasciar spazio all'ipotesi che l'utilizzo di test di laboratorio con più alta validità ecologica, come i compiti psicosociali, unito al vantaggio del maggior controllo delle variabili di disturbo offerto dalle ricerche di laboratorio, possano offrire un buon metodo per la valutazione della reattività cardiovascolare nell'ambito della ricerca sull'ipertensione.

Capitolo 3. Gli studi

3.1. Introduzione generale

La letteratura fin qui illustrata ha potuto definire alcuni aspetti importanti sul ruolo dell'attivazione cardiovascolare nell'ipertensione arteriosa essenziale, identificando anche alcuni meccanismi patogenetici che legano l'esposizione ad eventi ambientali all'aumentata attivazione simpatica, quindi cardiovascolare e, in ultima analisi, all'ipertensione.

I punti ormai assodati sono:

- l'esagerata reattività cardiovascolare è mediata dall'attivazione del sistema nervoso simpatico e modulata da strutture centrali attraverso meccanismi a feedback ma soprattutto a feedforward che fanno sì che si verifichi un'elevata reattività cardiovascolare in assenza di una proporzionata richiesta metabolica da parte dell'organismo.
- questa iperreattività simpatica è prevalentemente β -adrenergica negli individui con ipertensione arteriosa essenziale allo stadio iniziale della patologia, mentre col progredire della patologia si sposta più verso un tipo di reattività α -adrenergica, anche in seguito alla comparsa di danno a livello vascolare.
- la reattività cardiovascolare tipica delle fasi iniziali della condizione ipertensiva è di particolare interesse dal punto di vista patogenetico e psicofisiologico, in quanto può contribuire a chiarire i meccanismi che mediano il passaggio verso la patologia conclamata. Questa iperreattività viene messa in luce in laboratorio prevalentemente tramite l'utilizzo di test attivi.

Rimangono invece ancora aperti alcune questioni:

- Ruolo dei fattori emozionali nella reattività cardiovascolare. Esistono numerosi studi che mettono in relazione caratteristiche personologiche

di tratto come alti livelli di ansia, rabbia, ostilità e severità di sintomi depressivi e sviluppo di ipertensione. Tuttavia queste caratteristiche sono state desunte dai punteggi ottenuti dai soggetti in opportuni questionari, e messe poi in relazione ai livelli pressori registrati ad alcuni anni di distanza (Yan et al., 2003), o alla reattività ottenuta tramite compiti di laboratorio senza una specifica connotazione emozionale (Bongard et al., 1998). Esistono pochi studi che hanno utilizzato test di laboratorio appositamente strutturati allo scopo di elicitare reattività emozionale nell'ambito della ricerca sull'ipertensione. La reattività emozionale è il nucleo centrale della risposta di difesa ad eventi stressanti. Questa viene modulata sia dall'entità dell'impatto emotivo (arousal), sia dalla sua connotazione affettiva (valenza). Inoltre il controllo centrale dell'attivazione cardiovascolare è strettamente connesso con il controllo centrale dell'attivazione emozionale.

- Valutazione del ruolo del SNC nella reattività emozionale. L'utilizzo dei test emozionali passivi, mettendo in luce il processamento emozionale, può permettere di valutare il ruolo svolto da alcune aree cerebrali che mediano sia le risposte affettive che quelle cardiovascolari.

Riguardo a quest'ultimo punto, può essere utile l'indagine della modulazione affettiva del riflesso di startle, in relazione alla reattività cardiovascolare.

Il riflesso di startle è un riflesso difensivo che consiste in una reazione motoria transiente ad uno stimolo particolarmente intenso e inaspettato (Sokolov e Cacioppo, 1997). Dal punto di vista motorio consiste in una rapida contrazione dei muscoli di testa, collo, busto e arti. Lo scopo di questo riflesso è di proteggere il corpo (es. gli occhi) e di interrompere l'attività comportamentale in corso in modo da poter affrontare un possibile pericolo (Graham, 1979).

Negli studi su umani, la rapida chiusura delle palpebre (startle blink) è considerata la componente più affidabile per la misura del riflesso di startle. L'ampiezza dell'ammiccamento viene solitamente misurata per mezzo di elettrodi di superficie applicati appena sotto la palpebra inferiore, che rilevano il segnale elettromiografico del muscolo orbicularis oculi (figura 3.1).

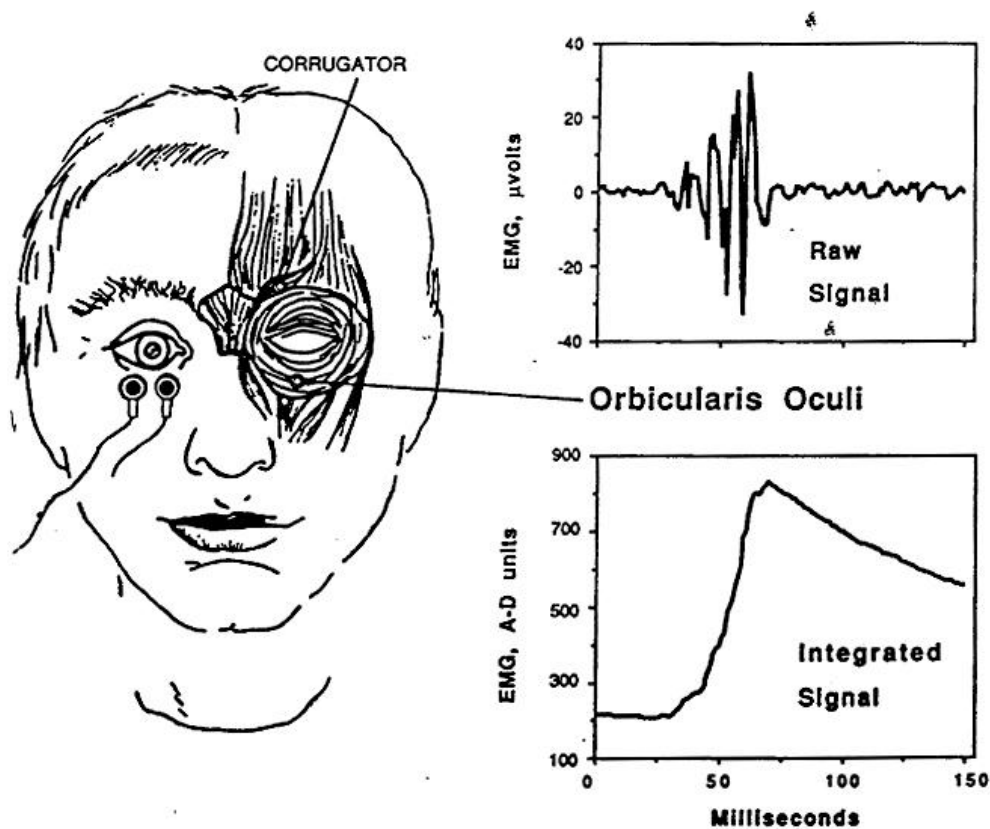


Figura 3.1: Posizionamento degli elettrodi in corrispondenza del muscolo Orbicularis oculi per la registrazione del segnale elettromiografico. Sulla destra esempi di segnale elettromiografico registrato durante il riflesso di startle, grezzo (sopra) e integrato (sotto) (da Lang et al., 1990).

Lo stimolo più utilizzato per elicitarre il riflesso di startle è un probe acustico, costituito da un rumore bianco di intensità pari a 95-105 dB, di breve durata (circa 50 msec) e con tempo di salita istantaneo,

presentato binauralmente in una cuffia (Bradley et al., 1990; Vrana e Lang, 1990; Lang et al., 1990).

Il riflesso di startle è stato messo in relazione alla reattività cardiovascolare.

Rau (1989) ha misurato l'ampiezza del riflesso di startle elicitato da un probe acustico, in soggetti normali cui veniva applicata stimolazione esterna dei barocettori per mezzo di un collare dotato di camera d'aria. Il riflesso di startle in questa condizione risultava inibito rispetto alla condizione di controllo (figura 3.2)

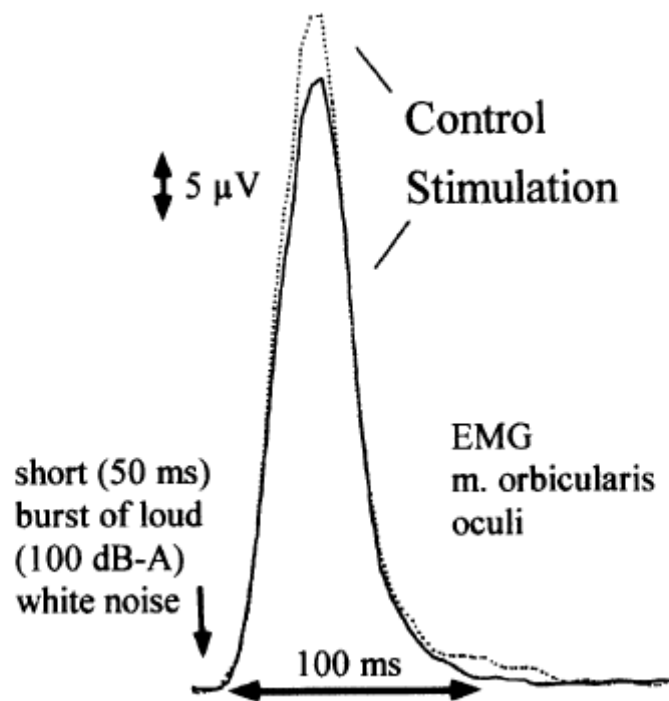


Figura 3.2: Ampiezza del riflesso di startle elicitato durante la stimolazione dei barocettori e in condizione di controllo (da Rau, 1989).

Questa inibizione del riflesso di startle sembra essere mediata dall'inibizione corticale mediata dagli effetti extraomeostatici dei barocettori (Elbert e Rau, 1995).

L'ampiezza del riflesso di startle varia a seconda dello stato emozionale dell'organismo. Le risposte fisiologiche autonome e somatiche elicitate durante un contesto emozionale (es. visione di diapositive emozionali), presumibilmente riflettono l'impiego di strutture e circuiti neurali, molti dei quali sottocorticali, che concorrono nell'attribuzione di una colorazione emozionale all'evento e alla selezione di una risposta. Lang e colleghi (1990) hanno proposto che, durante l'attivazione del circuito emozionale sottocorticale, le risposte associate al contesto emozionale corrente siano facilitate e pronte ad entrare in azione (priming emozionale), e che, al contrario, le risposte associate al contesto non dominante risultino inibite. Quindi, uno stato difensivo favorirà le risposte difensive e inibirà le risposte appetitive, e viceversa.

Dato che lo startle reflex è un riflesso difensivo, risulta potenziato quando viene elicitato in concomitanza ad uno stato affettivo difensivo e inibito se elicitato in concomitanza ad uno stato affettivo appetitivo (Lang, 1995; Vrana, Spence e Lang, 1988).

Questo effetto, denominato modulazione affettiva del riflesso di startle, è stato ampiamente studiato in letteratura (Vrana et al., 1988; Lang et al., 1990; Bradley et al., 2006), in quanto indice indiretto di processamento emozionale.

Il circuito neurale che sottende al potenziamento del riflesso di startle durante il processamento di uno stimolo negativo è stato studiato estesamente nel ratto (Davis, 1986, 1989, Koch e Schnitzler, 1997): quando viene attivato da uno stimolo acustico improvviso il percorso afferente del riflesso parte dal nucleo cocleare e raggiunge la formazione reticolare; da lì le connessioni efferenti passano attraverso i neuroni spinali e arrivano agli effettori del riflesso. Questo è il circuito di base, guidato dai parametri dello stimolo in ingresso, come intensità e frequenza. La modulazione affettiva dello startle implica

che un secondo circuito influenzi questo percorso di base. Allo stato attuale della conoscenza, ci sono prove evidenti che l'amigdala sia una componente chiave del potenziamento dello startle in condizioni di paura: sono state infatti riscontrate proiezioni dirette dall'amigdala alla formazione reticolare che media l'ampiezza del riflesso, inoltre la stimolazione elettrica dell'amigdala aumenta l'ampiezza del riflesso di startle, infine le lesioni di questa struttura eliminano il potenziamento dello startle in condizione di paura condizionata (Bradley, 2000).

Gautier e Cook (1997) hanno messo in relazione la risposta cardiovascolare a compiti cognitivi con la modulazione affettiva del riflesso di startle, ottenuta durante un compito di imagery. I risultati indicano che soggetti che hanno mostrato la maggiore modulazione dello startle, calcolata come la differenza tra l'ampiezza degli startle elicitati durante imagery negative e l'ampiezza degli startle elicitati durante le imagery positive, hanno anche mostrato la più ampia reattività cardiovascolare in risposta ai compiti cognitivi. Questi dati depongono a favore dell'esistenza di un meccanismo comune a livello centrale che media entrambe queste risposte. Buchholtz e colleghi (2001) hanno indagato la relazione tra modulazione dello startle durante un compito di visione passiva di immagini emozionali e reattività cardiovascolare ad un compito stressante di tipo attivo, in soggetti con alta e bassa sensibilità al sale. Sono stati scelti questi soggetti dato che la sensibilità della PA alla quantità di sale assunto con la dieta è considerato un fattore di rischio ipertensivo. I risultati indicano che i soggetti sensibili al sale mostrano una maggiore modulazione affettiva del riflesso di startle rispetto ai non sensibili, ed inoltre è stata individuata una tendenza alla significatività nella correlazione tra la modulazione dello startle e la reattività cardiovascolare ad un compito stressante nell'intero campione.

- Utilizzo di test attivi e passivi. La grande maggioranza degli studi sulla reattività cardiovascolare ha utilizzato condizioni-stimolo di tipo attivo. Queste si sono infatti dimostrate in grado di elicitare un'ampia risposta cardiovascolare mediata a livello β -adrenergico, tipica dell'ipertensione in fase iniziale. Una parte degli studi ha utilizzato compiti passivi di tipo fisico, come il cold pressor, che invece tende ad elicitare un pattern di reattività prevalentemente α -adrenergico, tipica dell'ipertensione in fase conclamata, ma sono carenti in letteratura studi che abbiano utilizzato test emozionali passivi, come la visione di immagini emozionali, che, eliminando la componente di attivazione comportamentale e metabolica necessariamente richiesta dai test attivi, sono in grado di mettere in luce le caratteristiche psicofisiologiche del processamento dell'informazione emozionale.

Lo studio strutturato dell'attivazione emozionale in laboratorio per mezzo di compiti attivi e passivi consente quindi di analizzare due aspetti:

1. il coinvolgimento del sistema nervoso simpatico nell'attività cardiovascolare nei diversi stadi della patologia ipertensiva.
2. l'elaborazione affettiva e l'attivazione dei circuiti centrali che, a partire da questa elaborazione, innescano i meccanismi di controllo a feedforward che stanno alla base delle risposte periferiche.

La serie di studi di seguito illustrati si è prefissa lo scopo di studiare le caratteristiche della reattività emozionale in soggetti normotesi e ipertesi borderline.

Gli studi sono stati svolti con la collaborazione del Centro Ipertensione della Clinica Medica IV dell'Università di Padova, diretto dal Prof. Paolo Palatini, che si è resa disponibile per l'invio di pazienti con caratteristiche cliniche corrispondenti ai criteri di inclusione nelle ricerche. I pazienti sono stati selezionati tra i partecipanti al progetto HARVEST (Hypertension and Ambulatory Recording VEnetia Study), uno studio policentrico iniziato nel 1990 in 17 centri del Triveneto. La finalità principale del progetto è quella di effettuare

un monitoraggio longitudinale di individui a rischio di sviluppare ipertensione o nelle fasi iniziali della patologia, al fine di individuare le variabili cliniche e sociodemografiche implicate nello sviluppo dell'ipertensione.

3.2. Esperimento 1: Reattività cardiovascolare di soggetti ipertesi e normotesi in risposta ad un compito attivo psicosociale

3.2.1. Introduzione

Scopo di questo studio era confrontare la reattività cardiovascolare di soggetti ipertesi e di soggetti normotesi in risposta ad un compito attivo di tipo psicosociale. Lo Speech Test è un test attivo a forte componente psicosociale. Viene solitamente utilizzato nell'ambito dello studio dell'ansia sociale, ma da diversi anni ha trovato impiego anche nello studio della reattività cardiovascolare (LePailleur et al., 2001; Palatini et al., 2003), ma anche della risposta immunitaria (Mills et al., 2003) e della risposta neuro-ormonale (Al'Absi et al., 2003) in soggetti ipertesi o ad alto rischio ipertensivo. Il test infatti ha la capacità di elicitare un'ampia risposta del SN simpatico e neuroendocrino. Altro aspetto di rilievo è che lo Speech test è in grado di elicitare un'attivazione di tipo β -adrenergico, che in letteratura è stata associata alle fasi iniziali della patogenesi ipertensiva secondo il modello patogenetico dell'ipertensione essenziale proposto da Julius (Julius, 1993; Hurwitz et al., 1993).

Infine, questo test ha il pregio, rispetto ad altri compiti attivi, di avere un'alta validità ecologica, in quanto la situazione che simula è abbastanza comune nella vita quotidiana. Linden e colleghi (1998) hanno analizzato in una review la generalizzabilità della reattività cardiovascolare ottenuta con diversi compiti di laboratorio alla reattività ottenuta nella vita quotidiana, ottenendo che i compiti

di tipo psicosociale, come lo speech test sono quelli che raggiungono il maggior grado di correlazione tra queste due reattività. Inoltre lo speech test, confrontato con un compito fisico (handgrip) e cognitivo (mental arithmetic), ha mostrato non solo di elicitare le risposte cardiovascolari più ampie, ma anche quelle più stabili ad un retest dopo tre anni (Rutledge et al., 2001).

Solitamente il test consiste nel chiedere al soggetto di tenere un discorso in pubblico su un argomento assegnato. Durante tutte le fasi del test vengono misurati gli indici cardiovascolari, dapprima a riposo (Baseline), poi viene assegnato al soggetto un argomento da discutere, e gli vengono lasciati pochi minuti per preparare mentalmente il discorso, (Preparazione), quindi entra il pubblico, che può essere reale o fittizio, e vengono dati al soggetto alcuni minuti per tenere il discorso (Discorso), infine il pubblico esce dalla stanza e vengono registrati gli indici fisiologici per la fase di Recupero. Le fase che elicitano la maggiore reattività cardiovascolare è ovviamente la fase di discorso, anche a causa dell'attivazione comportamentale e metabolica richiesta dal compito, ma è interessante notare che già nella fase di preparazione si verifica una consistente attivazione psicofisiologica (Saab et al., 1992). A questo schema di base possono essere applicate diverse varianti. Spesso viene manipolato l'argomento assegnato in modo da indurre determinati contesti emotivi (Rutledge et al., 2001, Al'Absi e Wittmers, 2003), e anche il pubblico, la cui presenza ovviamente è fondamentale per indurre la reattività al test, può essere sia reale, composto solitamente dagli sperimentatori coinvolti nella ricerca, oppure simulato da una videocamera. In questo caso viene detto ai soggetti che la loro performance viene videoregistrata per essere successivamente sottoposta ad una valutazione da parte di esperti (al'Absi e Wittmers, 2003).

Nella variante dello Speech Test utilizzata in questo studio veniva chiesto ai soggetti di parlare, davanti ad un pubblico simulato da una telecamera, di un evento per loro emozionalmente rilevante accaduto di recente.

L'ipotesi era che soggetti ipertesi borderline mostrassero una maggiore reattività cardiovascolare rispetto ai normotesi di fronte ad un compito emozionale e

socialmente connotato come lo speech test, che l'attivazione cardiovascolare risultasse più consistente nelle variabili più influenzate da un'attivazione β -adrenergica (FC e PA sistolica).

3.2.2. Metodo

Partecipanti

Il campione era costituito da un totale di 37 soggetti, suddivisi in due gruppi: un gruppo sperimentale costituito da ipertesi borderline e stadio 1 e un gruppo di controllo costituito da normotesi.

I partecipanti del gruppo sperimentale sono stati selezionati e reclutati attraverso il Centro Ipertensione della Clinica Medica IV dell'Università di Padova tra i pazienti partecipanti al progetto HARVEST. I criteri per l'inclusione in questo progetto erano quelli definiti dall'OMS per l'ipertensione Borderline, quindi livelli di pressione arteriosa compresa tra 140 e 160 mmHg per la sistolica e tra 90 e 100 mmHg per la diastolica al momento dell'arruolamento, sulla base dei valori medi rilevati in 3 misurazioni della PA effettuate a 2 minuti di distanza l'una dall'altra in accordo con le linee guida della British Hypertension Society (Ramsay, 1999).

I soggetti coinvolti nello studio sono stati in seguito classificati sulla base di criteri pressori aggiornati, desunti dalla sesta edizione del Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (1997).

Per la definizione dei valori pressori basali dei soggetti sono state effettuate tre misurazioni a due minuti di distanza l'una dall'altra in tre differenti occasioni, che nel caso del gruppo sperimentale corrispondevano alle visite presso il Centro Ipertensione, mentre per il gruppo di controllo venivano presi appuntamenti presso il luogo di reclutamento. Sono stati inclusi nel gruppo sperimentale 19 soggetti i cui valori pressori basali rientravano nella categoria borderline (da 130

a 139 mmHg per la PA sistolica e da 85 a 89 mmHg per la PA diastolica) e ipertensione stadio 1 (da 140 a 159 mmHg per la PA sistolica e da 90 a 99 mmHg per la PA diastolica) mentre nel gruppo di controllo sono stati inclusi 18 partecipanti, reclutati principalmente nell'ambito del personale universitario delle facoltà di Medicina e Psicologia, i cui valori pressori rientravano nella fascia ottimale (PA sistolica <120 mmHg e PA diastolica <80 mmHg) e normale (PA sistolica compresa tra 120 e 129 mmHg e PA diastolica tra 80 e 84 mmHg) della classificazione JNC 6.

I gruppi sono stati bilanciati per genere ed età, i criteri di inclusione comprendevano l'assenza di qualunque trattamento farmacologico, assenza di disturbi cardiovascolari o altre patologie di rilievo, assenza di disturbi psicologici diagnosticati, consumo di meno di 10 sigarette/die, peso che non superava di più del 30% il peso ottimale.

Le caratteristiche demografiche e cliniche del campione sono illustrate in tabella 3.1. Le differenze tra i gruppi sono state valutate per mezzo di un t-test, tranne per la variabile categoriale Genere, dove è stato utilizzato un test χ^2

Gruppo	Ipertesi	Normotesi	p
N	19	18	
Età	31.9±5.7	28.3±5.5	NS
Genere (M/F)	16/3	11/7	NS
PA Sistolica (mmHg)	142.5±7.3	112.4±8.8	0.001
PA Diastolica (mmHg)	88.8±5.7	74.6±6.6	0.001
FC (Bpm)	78.8±13.9	72.8±10.0	NS

Tabella 3.1: caratteristiche del campione e differenze tra i gruppi. I valori sono espressi in media ± deviazione standard.

Materiale stimolo

Lo speech test utilizzato per elicitare la reattività cardiovascolare si componeva di quattro fasi, ognuna della durata di tre minuti.

1. rilevazione dei valori di baseline
2. preparazione di un discorso su un tema assegnato dallo sperimentatore,
3. discorso tenuto davanti ad un pubblico simulato da una videocamera
4. recupero delle condizioni di base da parte del partecipante.

Nella variante utilizzata in questo studio la consegna era di parlare di un evento a giudizio del partecipante emozionalmente rilevante accaduto di recente, indipendentemente dalla precisa connotazione emozionale.

Indici fisiologici e strumenti per la registrazione dei segnali

Per determinare la reattività cardiovascolare dei soggetti sono stati rilevati i valori di PA sistolica, diastolica, e di FC.

Per la rilevazione della pressione arteriosa è stata utilizzata la strumentazione Ohmeda 2300 Finapres (Ohmeda Corp., Englewood, Colorado), che fornisce una misurazione continua per mezzo della tecnica dello scarico vascolare (cfr par 1.1.1). Il manicotto è stato applicato in corrispondenza della falange mediale del dito medio della mano sinistra, con il braccio posto all'altezza del cuore per mezzo di un bracciolo rialzato.

L'acquisizione dei dati pressori è stata effettuata tramite un PC 386, collegato al monitor di pressione, utilizzando il programma appositamente fornito dalla Ohmeda. I valori di pressione sono stati campionati al secondo.

La frequenza cardiaca è stata derivata dall'elettrocardiogramma (ECG), rilevato attraverso l'applicazione di due sensori di superficie in Argento/Cloruro di Argento (Ag/AgCl) del diametro di 1 cm, posizionati sotto la clavicola destra e in corrispondenza del 4° spazio intercostale sinistro, secondo la II derivazione di Einthoven, mentre l'elettrodo di terra era posizionato sotto la clavicola sinistra. Questa derivazione, rilevando il segnale parallelamente al vettore principale di

depolarizzazione ventricolare, è quella che maggiormente esalta l'ampiezza dell'onda R.

Il segnale è stato amplificato con un guadagno di 1000, filtrato con un filtro passa basso di 100 Hz ed un passa alto di 1 Hz, campionato a 100 Hz attraverso un sistema a moduli dedicati (BIOPAC SYSTEM mod. MP100A), ed inviato ad un computer Apple MacIntosh Quadra 610 fornito di software AcqKnowledge (Biopac Systems, Inc.) per l'acquisizione. Un trigger via software ha permesso la rilevazione degli intervalli interbattito attraverso la detezione delle onde R. Questi intervalli sono stati convertiti offline in valori di frequenza cardiaca espressi in battiti per minuto (Bpm).

Procedura

La seduta sperimentale si è svolta presso il Laboratorio di Psicofisiologia del Dipartimento di Psicologia Generale dell'Università degli Studi di Padova in un giorno ed orario concordato con ognuno dei partecipanti.

Ogni partecipante veniva accolto nella stanza adibita alla registrazione sperimentale, fatto accomodare ed informato brevemente sulla procedura sperimentale, al fine di fornire un consenso informato scritto alla partecipazione. Successivamente venivano apposti i sensori per la rilevazione della frequenza cardiaca e dei valori pressori, che venivano poi registrati, in condizione di riposo, per 5 minuti (fase di adattamento).

Successivamente si procedeva alla presentazione dello Speech Test, che prevedeva 4 fasi della durata di 3 minuti ciascuna.

In figura 3.3 è riassunta schematicamente la procedura sperimentale dello studio.

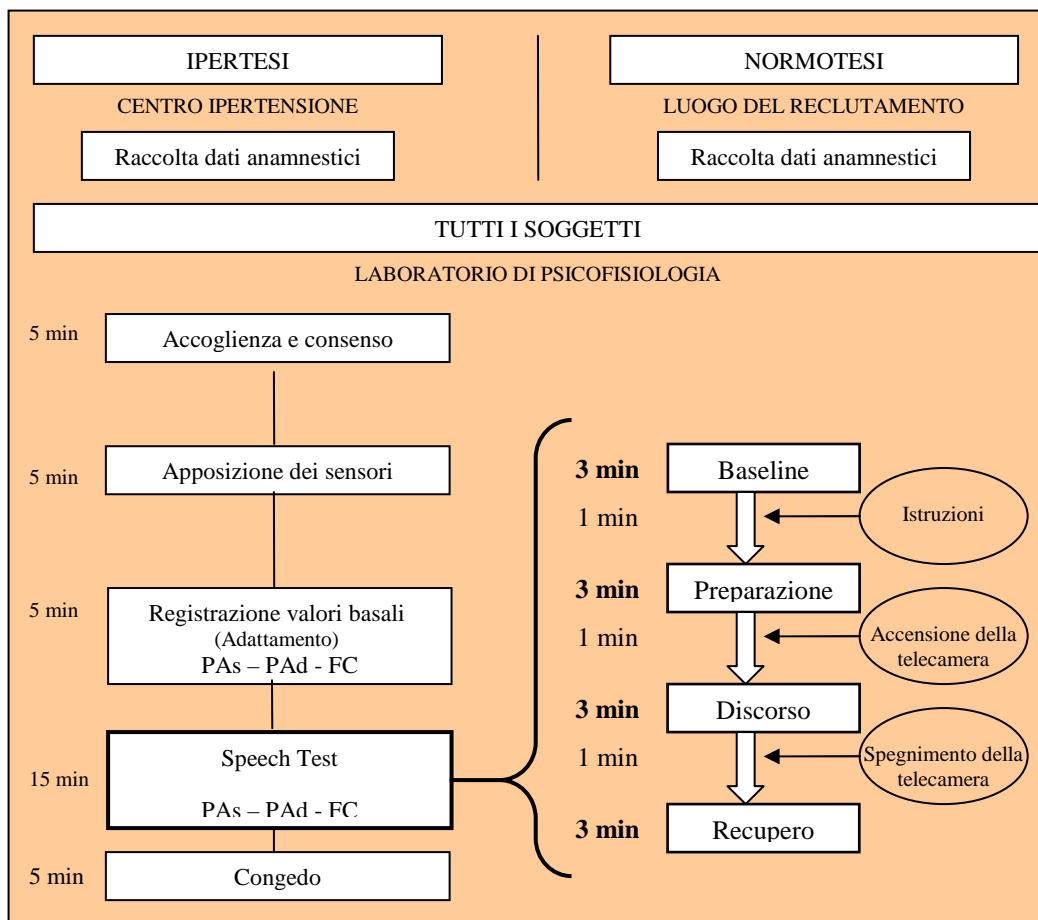


Figura 3.3: schema della procedura sperimentale del primo studio.

Analisi dei dati

Per tutti i parametri cardiovascolari (PA sistolica, PA diastolica, FC) la reattività è stata calcolata come la differenza tra la media dei valori registrati durante le diverse fasi del test e la media dei valori registrati in baseline.

Su tutti i parametri è stata eseguita un'analisi della varianza (ANOVA) con un disegno misto 2 x 3, con la variabile between subjects "Gruppo" a due livelli (ipertesi e normotesi) e la variabile within subjects "Fase del test" a tre livelli: preparazione, discorso, recupero.

Dove gli effetti sono risultati significativi è stato applicato il test post-hoc di Newman Keuls. Il limite preso in considerazione per la significatività era $p < 0.05$.

3.2.3 Risultati

Pressione arteriosa sistolica

Le analisi sulla PA sistolica hanno evidenziato differenze nella reattività al compito sperimentale tra soggetti ipertesi e normotesi.

L'effetto principale Gruppo è infatti risultato significativo ($F_{[1, 35]}=7.3237$, $p=.01045$), indicando una generale maggiore reattività del gruppo sperimentale (Figura 3.4).

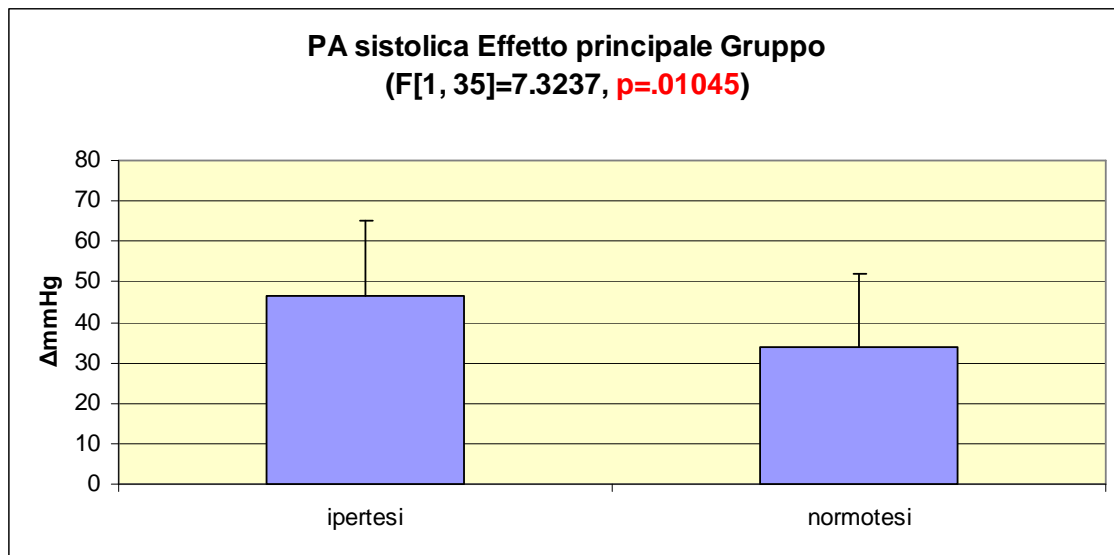


Figura 3.4: Modificazioni della PA sistolica durante il test nei gruppi Ipertesi e Normotesi. Le barre rappresentano la deviazione standard

Inoltre è risultato significativo anche l'effetto principale Fase del test ($F_{[2, 70]}=70.196$, $p=0.0001$) (figura 3.5).

Ai confronti post-hoc sono emerse differenze significative sia tra la fase di preparazione e la fase di discorso che tra questa e la fase di recupero, mostrando come la fase elicitante maggiore reattività fosse quella del discorso. Tuttavia si può notare come già nella fase di preparazione si evidenziasse una consistente

reattività pressoria, e che nella fase di recupero non si è verificato un completo ritorno alla baseline.

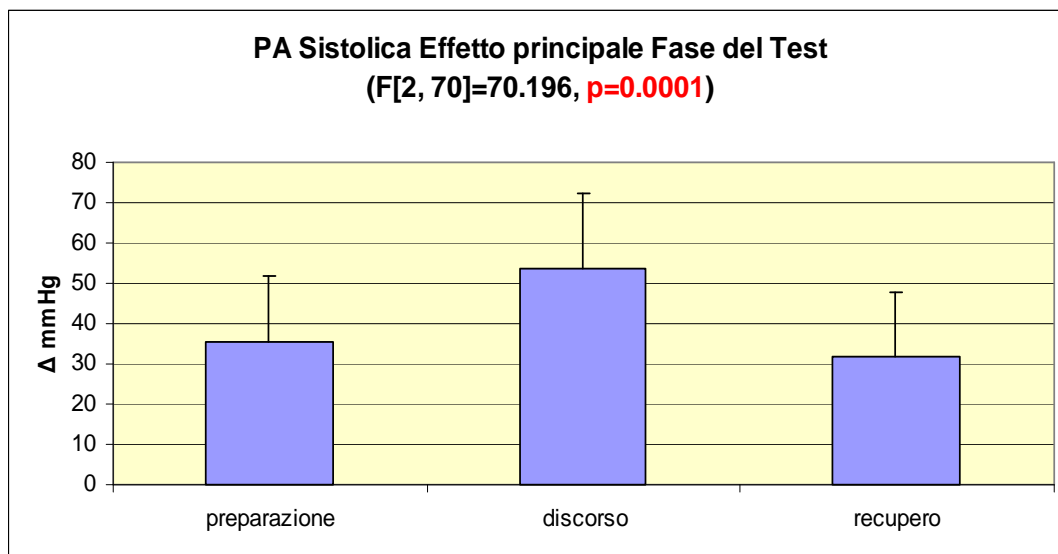


Figura 3.5: Modificazioni della PA sistolica durante ogni fase del test. Le barre rappresentano la deviazione standard

Non è invece risultata significativa l'interazione Gruppo x Fase.

Pressione arteriosa diastolica

Le analisi condotte sui valori di PA diastolica non hanno mostrato alcuna differenza tra i gruppi, ma solo un effetto principale Fase del test ($F_{[2, 70]}=107.08$, $p=0.0001$) analogo a quello riscontrato per la PA sistolica.

Frequenza cardiaca

I dati sulla frequenza cardiaca hanno mostrato significatività nell'effetto principale Gruppo ($F_{[1, 35]}=4.3706$, $p=.04389$) (figura 3.6), indicando una maggiore reattività cardiaca nei soggetti ipertesi rispetto ai normotesi.

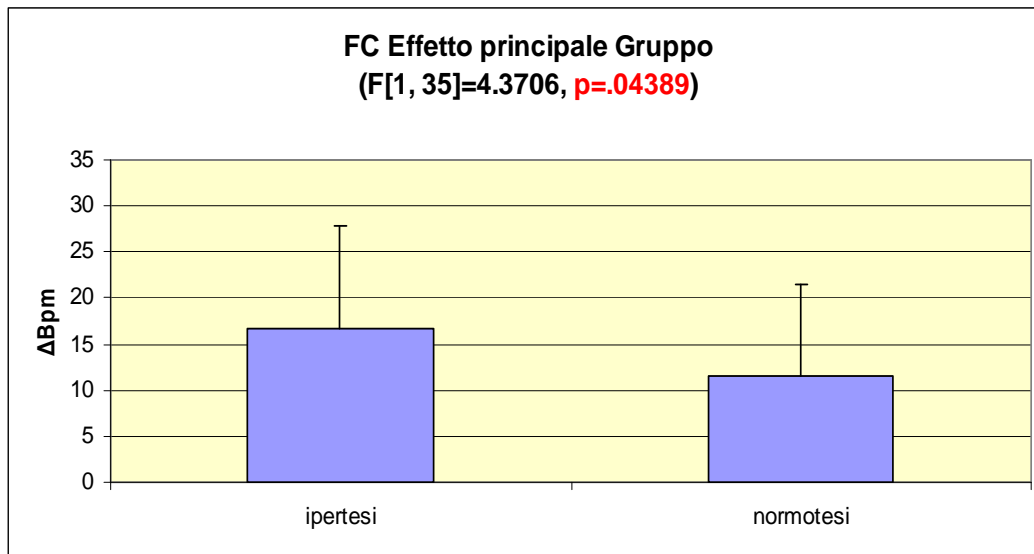


Figura 3.6: Modificazioni della FC durante il test nei gruppi Ipertesi e Normotesi. Le barre rappresentano la deviazione standard

Si è evidenziata una significatività anche nell'effetto principale Fase del test ($F_{[2, 70]}=106.34, p=0.0001$) (figura 3.7).

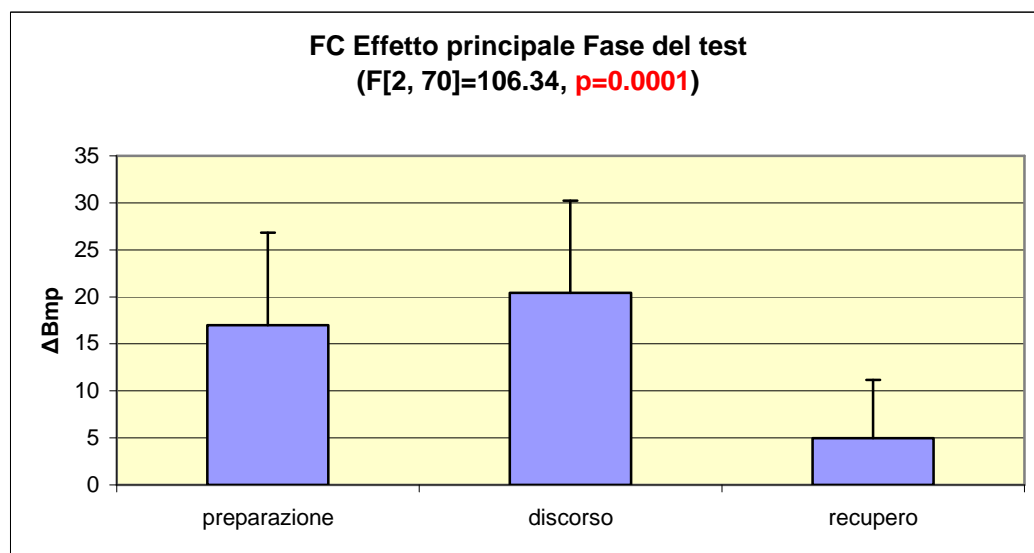


Figura 3.7: Modificazioni della FC registrata durante ogni fase del test. Le barre rappresentano la deviazione standard

I confronti post-hoc hanno mostrato differenze significative sia tra la fase di discorso e le altre, indicando una maggiore reattività cardiaca durante questa

fase, sia tra la fase di preparazione e la fase di recupero, che quindi per questo indice risulta più consistente, avvicinandosi molto al valore registrato in baseline.

L'interazione Gruppo x Fase del test non ha mostrato significatività.

3.2.4 Discussione

Per quanto riguarda il test in se, l'effetto principale Fase del test, significativo per tutti gli indici cardiovascolari, indica che, indipendentemente dai gruppi:

- lo speech test è certamente un compito in grado di elicitare un'ampia risposta cardiovascolare,
- la fase che produce una maggiore reattività era, come prevedibile, quella del discorso, dove viene richiesto ai soggetti un'attività comportamentale intensa,
- già nella fase di preparazione, si è evidenziata un'ampia risposta degli indici cardiovascolari,
- nel caso della FC, questa mostra una consistente attivazione, ma anche un buon recupero, rispetto agli indici pressori. La PA in sé è un indice più lento, ma la lentezza nel ritornare verso i valori di base è stato messo anche in relazione ad un maggiore rischio di sviluppare disturbi cardiovascolari. Tuttavia in questo studio è stato rilevato un lento recupero degli indici pressori indipendentemente dal fattore gruppo, il che può far supporre che sia un effetto del tipo di compito.

Riguardo alle differenze presentate dai due gruppi al test, questa indica che gli ipertesi hanno mostrato un maggiore incremento della PA sistolica e della FC rispetto ai normotesi in tutto il Test, mentre non si sono evidenziati effetti legati a fasi specifiche.

Il fatto che le differenze significative tra i gruppi abbiano riguardato la PA sistolica e la FC, ma non la PA diastolica, è una conferma del fatto che gli ipertesi in fase iniziale presentano una reattività prevalentemente β -adrenergica,

che viene appropriatamente elicitata dallo speech test. Questa iperreattività della risposta di tipo β -adrenergico, che sembra giocare un ruolo nella patogenesi ipertensiva (Julius et al, 1993) coinvolge infatti principalmente l'attività cardiaca producendo un innalzamento specifico della FC e della PA sistolica, mentre la PA diastolica, che risente invece in particolare dell'attivazione α -adrenergica, non mostra modificazioni di rilievo.

I risultati di questo studio confermano i dati presenti in letteratura sull'iperreattività cardiovascolare in risposta ad un test attivo di pazienti con ipertensione arteriosa allo stadio iniziale, rispetto a soggetti normotesi, (Steptoe et al., 1984; Fredrickson e Matthews, 1990; Armario et al., 2003), e depongono a favore di un ruolo giocato da questa esagerata reattività già nelle fasi iniziali del disturbo ipertensivo (Light et al., 1999, Matthews et al., 2004).

Un limite di questo studio è il fatto che il test utilizzato aveva solo una generica connotazione emozionale, dato che veniva chiesto al soggetto di parlare di un avvenimento emozionalmente rilevante, senza ulteriore specificazione. Questa variante dello speech test quindi non permetteva di indagare se diverse emozioni siano in grado di elicitare diversi pattern di reattività cardiovascolare. Allo scopo di indagare proprio questi eventuali pattern emozione-specifici, è stato condotto il secondo studio.

3.3. Esperimento 2: Attivazione cardiovascolare in risposta a speech test con diverso contenuto emozionale negli ipertesi.

3.3.1. Introduzione

La ricerca sui fattori emozionali implicati nello sviluppo di ipertensione arteriosa essenziale si basa sull'associazione comunemente riferita tra ipertensione e fattori come ansia (Vural et al., 2007), rabbia (Schum et al, 2003) e depressione (Davidson et al., 2000), ma soprattutto sull'ipotesi che la tendenza ad esibire una

consistente reattività cardiovascolare in risposta alle stimolazioni provenienti dall'ambiente, sia una caratteristica individuale di tratto associata ad alcune caratteristiche di personalità, e che questa esagerata reattività giochi poi un ruolo nello sviluppo del disturbo ipertensivo (Schum et al., 2003). Molti ricercatori hanno indagato in particolare la tendenza ad esperire rabbia ed ansia come fattori associati allo sviluppo di ipertensione.

I dati in letteratura sono abbastanza contraddittori per quanto riguarda l'ansia come fattore avente un ruolo nella patogenesi ipertensiva. Alcuni studi affermano che sia riscontrabile una correlazione tra misure di ansia e innalzamento dei valori pressori (Vural et al., 2007, Rutledge e Hogan, 2002), mentre altri studi non hanno riscontrato questa associazione (Yan et al, 2003, Friedman et al., 2001). Dato che l'ansia sembra costituire un fattore di rischio per molte diverse condizioni patologiche, come problemi respiratori (Cooper et al., 2007), gastrointestinali (Wilhelmsen, 2005) e dermatologici (Perini et al., 1994), è possibile che questa costituisca un fattore di rischio aspecifico, mentre la tendenza a esperire rabbia sembra essere più specificamente legata allo sviluppo di malattie cardiovascolari.

Esiste una vasta letteratura che indaga principalmente la relazione tra la tendenza ad esperire ostilità e rabbia e innalzamento dei valori pressori a riposo (Suls et al., 1995, Schum et al., 2003), e alcuni studi che hanno invece indagato la reattività cardiovascolare in risposta a situazioni elicitarie rabbia (Burns and Katkin, 1993, Deter et al., 2007). I risultati indicano che il fatto di esperire spesso rabbia possa portare in alcuni individui ad una frequente forte attivazione fisiologica, mediata dal sistema nervoso simpatico, che porta nel tempo ad un innalzamento dei valori pressori di base, e contribuisce quindi all'instaurarsi della patologia ipertensiva (Smith e Christensen, 1992; Jorgensen, 1996; Yan, 2003).

Deter e colleghi (2007) hanno riscontrato in persone con ipertensione essenziale una reattività cardiovascolare più ampia rispetto a normotesi durante un'intervista studiata in modo da indurre il soggetto a rivivere situazioni

realmente accadute in cui avevano provato rabbia. Questa maggiore reattività non si verificava tuttavia durante la rievocazione di altre emozioni negative, tra cui l'ansia.

Un limite degli studi sul rapporto tra fattori psicosociali e ipertensione è costituito dal fatto che la maggior parte di questi studi ha messo in relazione punteggi ottenuti ai questionari che misurano questi fattori con la reattività cardiovascolare a compiti senza caratteristiche prettamente emozionali, non in grado quindi di indurre un contesto di rabbia o ansia.

Abbiamo visto che lo speech test è in grado di differenziare la reattività cardiovascolare degli ipertesi rispetto ai normotesi. Con lo studio successivo abbiamo voluto indagare il ruolo di ansia e rabbia, i fattori psicologici su cui maggiormente si è concentrata la ricerca sull'ipertensione arteriosa negli ultimi anni (Friedman et al., 2001; Yan et al., 2003) nell'elicitare reattività cardiovascolare nei soggetti ipertesi, individuando eventuali diversi pattern di attivazione suscitati da differenti contesti emozionali.

Scopo di questo studio era indagare se persone con ipertensione essenziale in fase iniziale mostrassero differenti pattern di reattività cardiovascolare in risposta a speech test con un contesto emozionale, rispetto ad un contesto neutro, e inoltre se si evidenziassero pattern differenti per l'emozione di rabbia e di ansia. L'ipotesi era che i contesti emozionali fossero in grado di indurre una maggiore reattività cardiovascolare rispetto al contesto neutro, e che in particolare la rabbia, più dell'ansia, fosse in grado di indurre una reattività particolarmente marcata.

3.3.2. Metodo

Partecipanti

Il campione era costituito da 23 pazienti con Ipertensione Borderline o in stadio 1 afferenti al Centro Ipertensione della Clinica Medica IV dell'Università di

Padova. I criteri di inclusione erano gli stessi dello studio precedente (cfr. par 3.2.2). In tabella 3.2 sono riassunte le caratteristiche cliniche e demografiche del campione.

N	23
Età	36±9.0
Genere (M/F)	20/3
PA Sistolica (mmHg)	140.1±10.0
PA Diastolica (mmHg)	92.9±6.6
FC (Bpm)	73.8±8.3

Tabella 3.2: Caratteristiche cliniche e demografiche del campione. I valori sono espressi in media ± deviazione standard

Materiale stimolo

Il test di attivazione psicofisiologica somministrato era lo speech test (cfr. par. 3.2.2), suddiviso in 4 fasi (baseline, preparazione, discorso, recupero) ognuna della durata di 2 minuti. In questo studio i tempi sono stati ridotti rispetto allo studio precedente, tuttavia sono sufficienti a permettere il raggiungimento della massima reattività cardiovascolare. In questa ricerca sono stati somministrati tre speech test, in ordine randomizzato, uno in cui veniva richiesto al soggetto di rievocare un avvenimento neutro, come una normale attività quotidiana, uno in cui veniva richiesto di rievocare ed esporre una situazione recente in cui il soggetto aveva provato rabbia, e uno in cui veniva richiesto di rievocare ed esporre una situazione recente in cui il soggetto aveva provato ansia.

Indici fisiologici e strumenti per la registrazione dei dati

Per determinare la reattività cardiovascolare dei soggetti sono stati rilevati i valori di PA sistolica, diastolica e di FC.

Per la rilevazione della pressione arteriosa è stata utilizzata la strumentazione Ohmeda 2300 Finapres (Finger Arterial Blood Pressure monitor) (Ohmeda Inc., Englewood, CO), che fornisce una misurazione continua per mezzo della tecnica dello scarico vascolare (cfr par 1.1.1). Il manicotto è stato applicato in corrispondenza della falange mediale del dito medio della mano sinistra, con il braccio posto all'altezza del cuore per mezzo di un bracciolo rialzato.

L'acquisizione dei dati di PA è stata effettuata tramite un PC Pentium IV (Intel Corp.), collegato al monitor di pressione, utilizzando il programma appositamente fornito dalla Ohmeda. I valori di pressione sono stati campionati al secondo.

La FC è stata derivata dall'elettrocardiogramma rilevato per mezzo di due sensori di superficie in Argento/Cloruro di Argento (Ag/AgCl) del diametro di 1 cm, posizionati sotto la clavicola destra e il corrispondenza del 4° spazio intercostale sinistro, secondo la II derivazione di Einthoven, mentre l'elettrodo di terra era posizionato sotto la clavicola sinistra. Il segnale è stato acquisito utilizzando un sistema modulare Modulab series 800 (Satem, Roma, Italia), e inviato tramite interfaccia analogico/digitale ad un PC Pentium IV (Intel Corp.) dotato di software ad-hoc (PANDA software, Satem, Roma, Italia) per la riduzione dei dati. Un trigger via software ha permesso la rilevazione degli intervalli interbattito attraverso la detezione delle onde R, e questi intervalli sono stati convertiti off line in valori di frequenza cardiaca espressi in battiti per minuto (Bpm).

Procedura

La seduta sperimentale si è svolta presso il L.I.R.I.P.A.C., Laboratori Interdipartimentali per la Ricerca Applicata e Clinica dei Dipartimenti di Psicologia dell'Università degli Studi di Padova, in un giorno ed orario concordato con ognuno dei partecipanti.

Ogni partecipante veniva accolto nella stanza adibita alla registrazione sperimentale, fatto accomodare ed informato brevemente sulla procedura, al fine di fornire un consenso informato scritto alla partecipazione. Quindi lo

sperimentatore apponeva i sensori per la rilevazione della frequenza cardiaca e dei valori pressori. Gli indici fisiologici basali, in condizione di riposo, venivano registrati per 5 minuti (fase di adattamento).

Successivamente si procedeva alla presentazione degli speech test.

Anche in questo caso il pubblico veniva simulato da una telecamera e ai partecipanti veniva detto che la loro performance sarebbe stata valutata da personale qualificato in un secondo momento.

In Figura 3.8 è riassunta graficamente la procedura sperimentale dello studio.

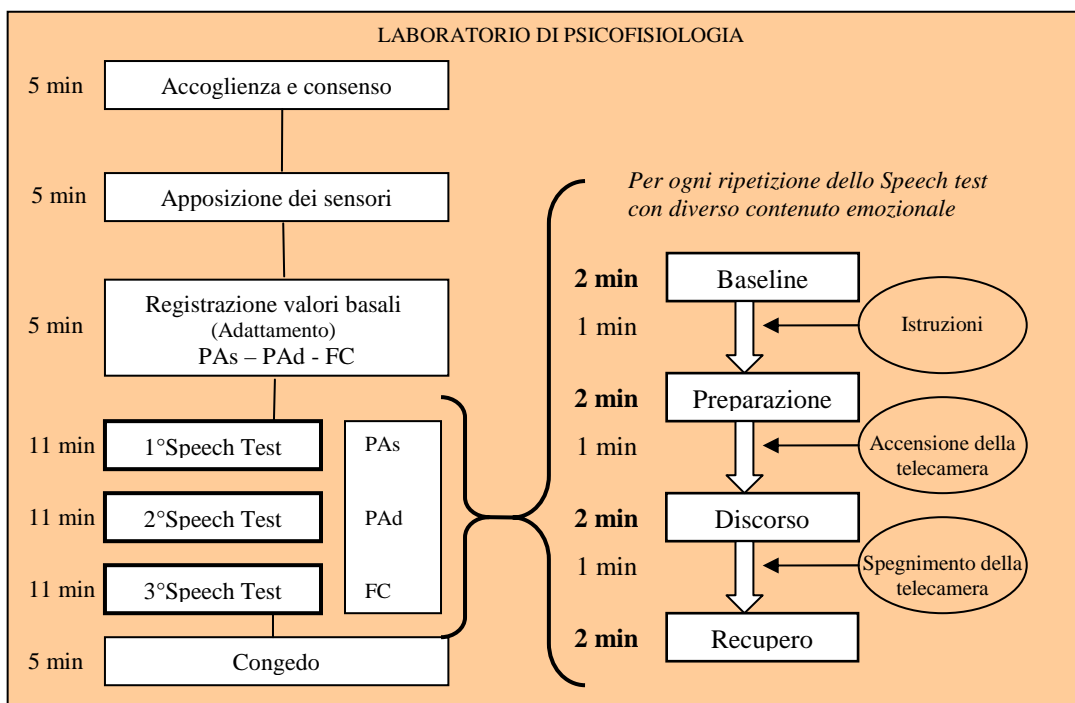


Figura 3.8: Schema della procedura sperimentale del secondo studio.

Analisi dei dati

Per tutti i parametri cardiovascolari (PA sistolica, PA diastolica, FC) la reattività è stata calcolata come la differenza tra la media dei valori registrati durante le diverse fasi del test e la media dei valori registrati in baseline.

Su queste differenze è stata eseguita per ogni indice un'analisi della varianza (ANOVA) a misure ripetute con un disegno sperimentale within subjects 3 X 3,

con una variabile Emozione a tre livelli (neutro, ansia, rabbia) ed una variabile Fase dello speech test (preparazione, discorso, recupero).

Dove gli effetti sono risultati significativi sono stati applicati i confronti post-hoc di Newman Keuls. Il limite preso in considerazione per la significatività era $p < 0.05$.

3.3.3. Risultati

Pressione arteriosa sistolica

Le analisi sulla PA sistolica hanno mostrato un significativo effetto principale Emozione ($F_{[2, 44]}=4.2456$, $p=.02061$) (figura 3.9).

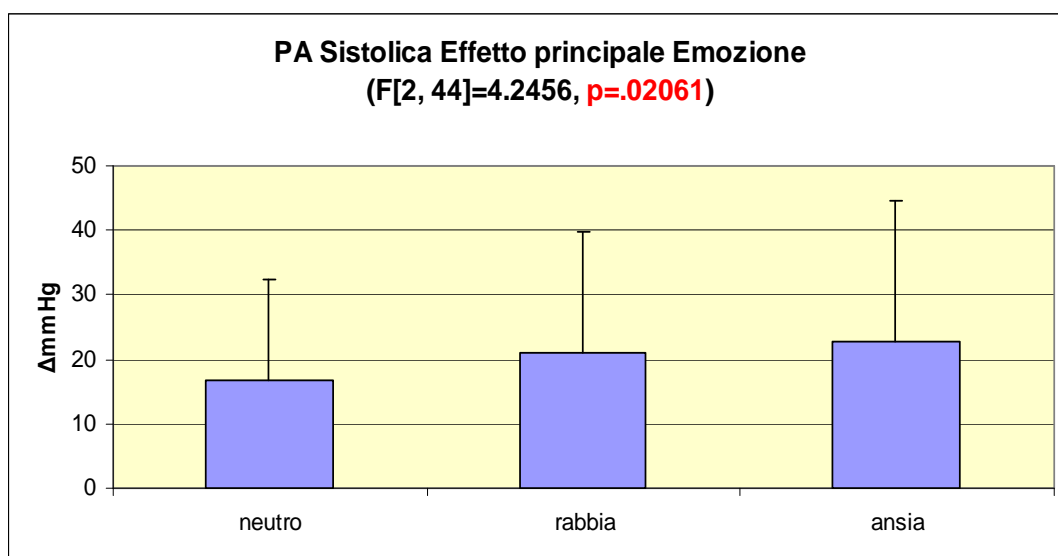


Figura 3.9: Modificazioni della PA sistolica durante i diversi speech test. Le barre rappresentano la deviazione standard

I confronti post-hoc hanno messo in luce una differenza significativa tra lo speech neutro ed entrambi gli speech emozionali, ma non una differenza tra rabbia ed ansia. L'effetto principale Fase del test ($F_{[2, 44]}=138.74$, $p=0.0001$) ha messo in evidenza come fosse la fase di Discorso quella maggiormente attivante (figura 3.10).

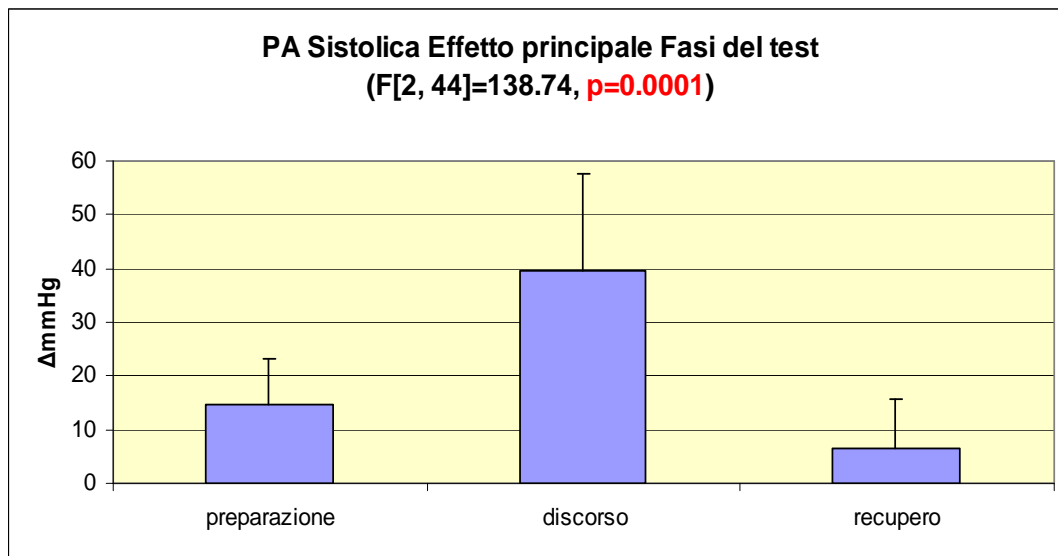


Figura 3.10: Modificazioni della PA sistolica durante le diverse fasi del test. Le barre rappresentano la deviazione standard

L'interazione Emozione x Fase del test non è risultata significativa.

Pressione arteriosa diastolica

Le analisi sulla PA diastolica hanno mostrato un significativo effetto principale Emozione ($F_{[2, 44]}=4.5341$, $p=.01620$). (figura 3.11).

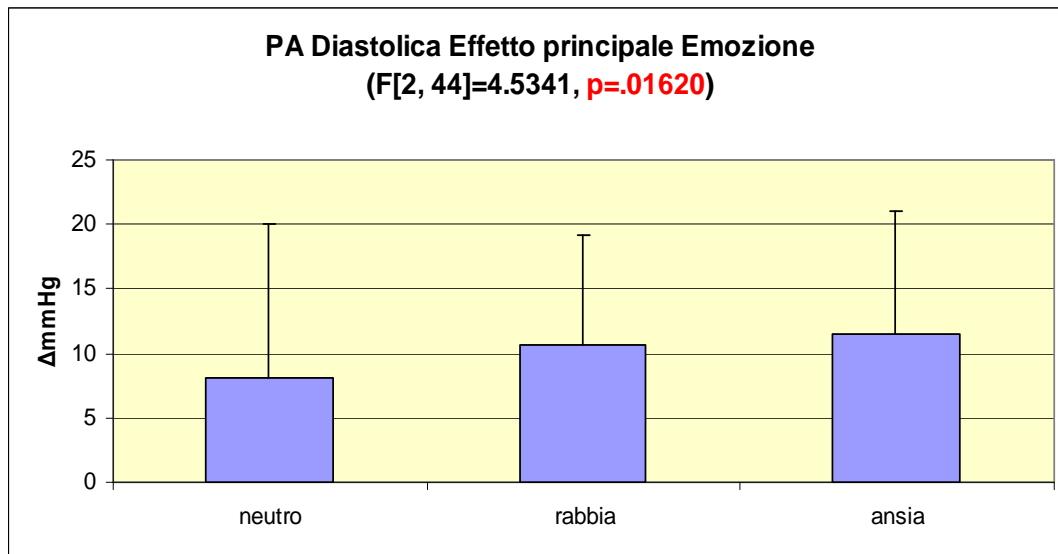


Figura 3.11: Modificazioni della PA diastolica durante i diversi speech test. La barra rappresenta la deviazione standard

Anche qui come per la PA sistolica i confronti post-hoc hanno messo in luce come lo speech neutro si sia differenziato dagli speech emozionali, ma questi non abbiano mostrato differenze tra loro.

L'effetto principale Fase del test è risultato significativo ($F_{[2, 44]}=56.910$, $p=.00001$), confermando la fase di discorso come maggiormente attivante..

L'interazione Emozione x Fase del test non è risultata significativa.

Frequenza cardiaca

Le analisi sulla FC hanno evidenziato un significativo effetto principale Emozione ($F_{[2, 42]}=3.4713$, $p=.04025$) (Figura 3.12).

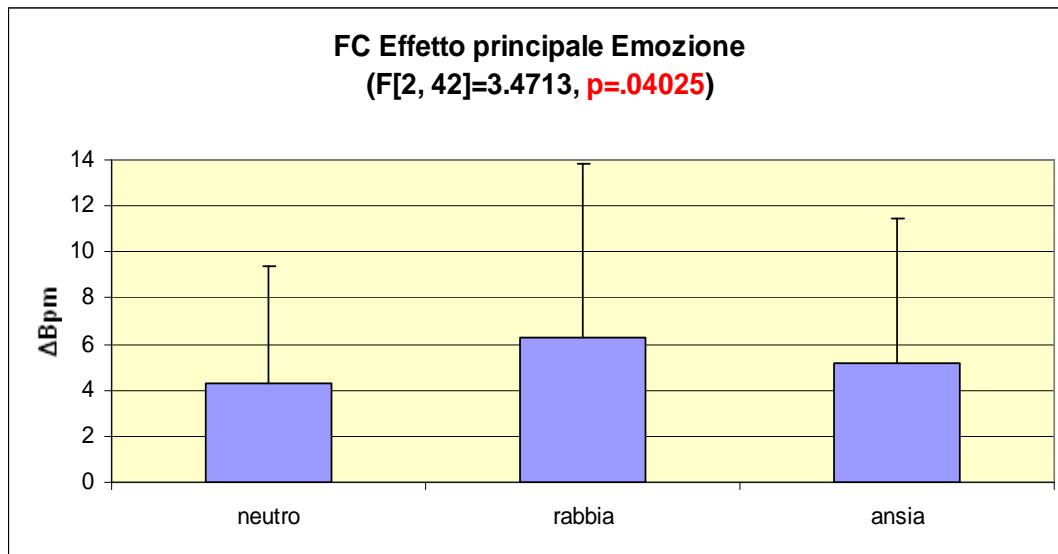


Figura 3.12: Modificazioni della FC nei diversi speech test. La barra rappresenta la deviazione standard

I confronti post-hoc hanno messo in luce come in questo caso lo speech neutro si sia differenziato significativamente solo dallo speech rabbia, e non dall'ansia, né si siano differenziati rabbia ed ansia tra loro.

L'effetto principale Fase del test ($F_{[2, 42]}=45.713$, $p=.00001$) ha mostrato, come per gli altri indici, che la fase di discorso ha elicitato la maggiore reattività, rispetto alle altre fasi del test.

L'interazione Emozione x Fase del test è risultata significativa ($F_{[4, 84]}=3.6279$, $p=.00891$) (Figura 3.13).

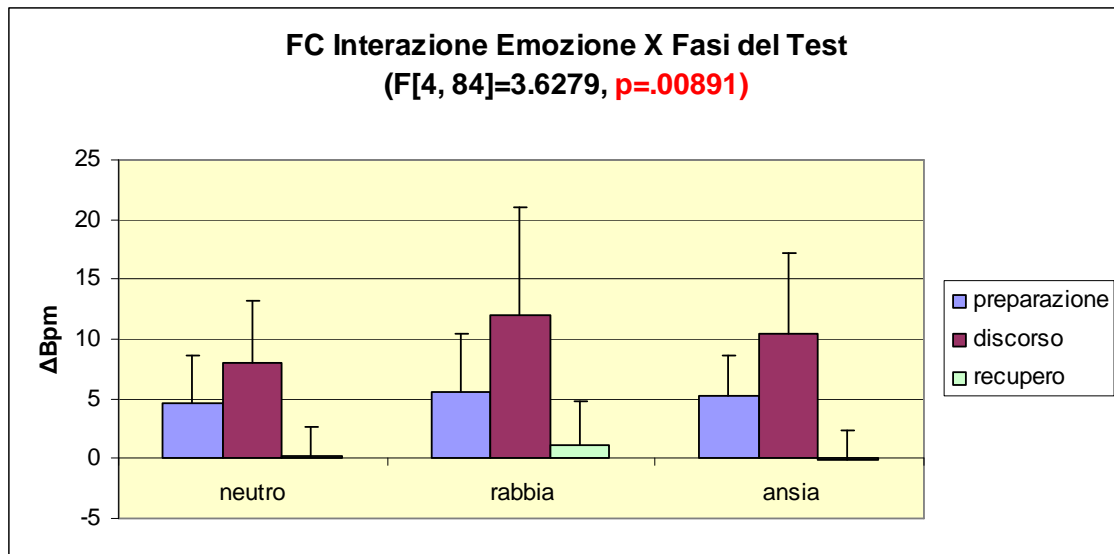


Figura 3.13: Modificazioni della FC nelle diverse fasi degli speech test. Le barre rappresentano la deviazione standard

I confronti post-hoc hanno indicato differenze significative nelle fasi di discorso tra contenuto neutro e di rabbia, e tra contenuto neutro e di ansia, sia tra contenuto di rabbia e di ansia, evidenziando una maggiore attivazione cardiaca durante la rievocazione di una situazione di rabbia rispetto alla situazione di ansia.

3.3.4. Discussione

Ancora una volta il test si è mostrato efficace nell'elicitarne una consistente reattività cardiovascolare, in particolare durante la fase di discorso, che si conferma, come nello studio precedente, la fase maggiormente attivante del test. La significatività riscontrata per l'effetto principale Emozione nei parametri di PA sistolica e diastolica indica l'efficacia dello speech test emozionale nel differenziare tra contesto neutro e contesti emozionali. Tuttavia non è stata raggiunta la significatività tra le due emozioni prese in considerazione, suggerendo una maggiore reattività pressoria generalizzata ai contenuti emozionali.

Al contrario degli indici pressori, la FC mostra una peculiarità nella risposta alle situazioni di rabbia, più ampia non solo rispetto alla situazione neutra, ma anche rispetto alla risposta alle situazioni di ansia, come risulta dall'interazione Emozione x Fase.

La FC è stata considerata in letteratura una buona misura di iperreattività simpatica nei soggetti ipertesi in fase iniziale. Tipicamente, pazienti con un elevato tono simpatico presentano un circolazione "ipercinetica", caratterizzata da elevata gittata e frequenza cardiaca, in associazione ad alti livelli plasmatici di norepinefrina, e questa caratteristica è considerata fortemente predittiva di futuro sviluppo di ipertensione conclamata, anche quando i valori pressori sono ancora nella norma (Julius, 1993), associazione confermata da diversi studi epidemiologici (cfr. Palatini e Julius, 2004, per una review).

Ovviamente, oltre ai livelli di FC, anche la maggiore reattività di questo indice è stato associato ad un elevato tono simpatico nelle prime fasi dell'ipertensione. Diversi studi hanno associato le modificazioni della frequenza cardiaca in risposta a compiti attivi al tono β -adrenergico (cfr Kamark et al., 2003, per una review). Inoltre, a conferma della sensibilità di questo indice, van Doornen e van Blokland (1992) hanno mostrato come le modificazioni della FC in risposta a compiti di laboratorio cognitivi e fisici fosse un buon predittore della reattività della PA durante lo stress esperito nell'ambiente, migliore degli stessi livelli di PA registrati in condizione di riposo.

Quindi lo speech test emozionale è in grado di elicitare differenti pattern di reattività, in base alle differenti emozioni indotte, solo parzialmente. Infatti solo la FC è risultata sensibile alle diverse emozioni, tra le quali è stata la rabbia a mostrare il grado di attivazione prevalente, confermando da una parte l'efficacia della FC come indice di iperreattività simpatica, e dall'altra come questa emozione possa costituire un fattore importante nell'indurre iperreattività nei soggetti ipertesi (Burns and Katkin, 1993; Schum et al., 2003; Deter et al., 2006).

3.4. Esperimento 3: Modulazione affettiva della risposta cardiovascolare e del riflesso di startle in soggetti ipertesi e normotesi durante la visione passiva di immagini emozionali

3.4.1. Introduzione

Nei primi due studi è stata indagata la reattività emozionale in risposta a compiti che richiedevano una risposta attiva da parte del soggetto, con forti implicazioni emotive e psicosociali. Abbiamo voluto quindi indagare ulteriormente la reattività emozionale dei soggetti ipertesi rispetto ai normotesi utilizzando un compito emozionale passivo come la visione di immagini a diverso contenuto emozionale, che permette di valutare le caratteristiche del processamento emozionale.

Allo stato attuale della ricerca, esiste un solo studio che ha utilizzato la visione passiva di un filmato emozionale per indagare la reattività in soggetti ipertesi. Steptoe e colleghi (1984) hanno confrontato ipertesi e normotesi per mezzo di due compiti attivi, costituiti da Stroop Test e videogame, e di un compito passivo costituito dalla visione di un filmato inducente ansia, trovando una maggiore reattività cardiovascolare negli ipertesi in risposta ai compiti attivi, ma nessuna differenza tra i gruppi nel compito passivo. Questo risultato suggerisce che questo genere di compiti quindi non è in grado di elicitare la stessa iperreattività cardiovascolare osservata nei soggetti ipertesi in risposta a compiti attivi.

Quindi, se l'obiettivo di uno studio è la valutazione dall'attivazione cardiovascolare, emodinamica e metabolica, è ragionevole utilizzare test attivi, che sono in grado di stimolare questo tipo di reattività, mentre l'utilizzo di test passivi come la visione di immagini o filmati, è maggiormente in grado di dare indicazioni sull'elaborazione emozionale e su come questa moduli le risposte cardiovascolari, fornendo quindi una metodologia complementare per lo studio della reattività emozionale.

Il compito di visione passiva di immagini emozionali presenta delle peculiarità che lo rende più adatto, rispetto ai compiti attivi, ad indagare determinati aspetti della reattività emozionale. Questo tipo di stimoli consente infatti di rappresentare un'ampia gamma di contenuti, di standardizzarne le caratteristiche e di raggiungere un alto grado di validità ecologica, dato che sono immagini analoghe a quelle che vengono ampiamente diffuse attraverso i mezzi di comunicazione e informazione.

Infine l'adozione del paradigma di visione passiva di immagini emozionali è particolarmente utile all'indagine della modulazione affettiva del riflesso di startle, che fornisce un indice di regolazione emozionale sottocorticale.

Sono pochi in letteratura gli studi che hanno analizzato questa relazione tra reattività cardiovascolare e riflesso di startle. Gautier e Cook (1997) hanno indagato la relazione tra modulazione dello startle durante un compito di imagery e la reattività cardiovascolare ad un compito stressante attivo in soggetti normotesi, trovando che una maggiore modulazione era associata a maggiori risposte pressorie al compito stressante. Risultati simili sono stati ottenuti da Buchholtz e colleghi (2001) in un gruppo di soggetti i cui valori pressori erano sensibili all'assunzione di sale, caratteristica considerata un fattore di rischio per lo sviluppo di ipertensione.

Entrambi questi studi ipotizzano un meccanismo comune a livello centrale in grado di influenzare sia la modulazione affettiva del riflesso di startle che la reattività cardiovascolare. Questi meccanismi potrebbero giocare un ruolo nella iperreattività delle persone a rischio ipertensivo e nelle fasi iniziali del disturbo, e quindi nell'eziopatogenesi dell'ipertensione (Buchholtz, 2001)

Sono tuttavia carenti in letteratura studi sulla modulazione affettiva dello startle in soggetti ipertesi.

Il presente studio aveva dunque le seguenti finalità principali:

- indagare la modulazione affettiva della risposta cardiovascolare nei soggetti ipertesi e normotesi in risposta alla visione di immagini a diverso contenuto emozionale tratte dal catalogo standardizzato IAPS

(International Affective Picture System; Lang, Bradley e Cuthbert, 2001).

- indagare eventuali differenze tra ipertesi e normotesi nella modulazione affettiva del riflesso di startle durante la visione di diapositive emozionali, come indice di regolazione emozionale sottocorticale.

A questo scopo sono stati registrati in una prima sessione i parametri di PA sistolica, PA diastolica, FC e conduttanza cutanea durante la visione delle immagini, e in una seconda sessione è stato registrato il riflesso di startle durante la visione di immagini emozionali. Sono state inoltre indagate eventuali differenze tra i gruppi nella valutazione soggettiva delle immagini nelle dimensioni di valenza edonica e arousal.

3.4.2. Metodo

Partecipanti

Il campione era costituito da un totale di 28 soggetti maschi, suddivisi in due gruppi: un gruppo sperimentale costituito da 14 ipertesi borderline e allo Stadio 1 e un gruppo di controllo costituito da 14 normotesi, pareggiati ai primi per età.

I partecipanti del gruppo sperimentale sono stati selezionati e reclutati attraverso il Centro Ipertensione della Clinica Medica IV dell'Università di Padova tra i partecipanti al progetto HARVEST. I partecipanti del gruppo di controllo sono stati reclutati tra il personale di enti e strutture sanitarie dell'ASL 16 di Padova

I criteri di inclusione per entrambi i gruppi sono stati descritti nel par. 3.2.2.

In tabella 3.3 sono riassunte le caratteristiche cliniche e demografiche del campione. Le differenze tra i gruppi sono state valutate per mezzo di un test T di Student.

Gruppo	Ipertesi	Normotesi	p
N	14	14	
età	37.6±12.3	35.6±9.9	NS
PA Sistolica (mmHg)	144.3±9.1	119.9±5.0	0.001
PA Diastolica (mmHg)	92.4±5.4	74.9±6	0.001
FC (Bpm)	77.9±13.2	72.3±10.8	NS

Tabella 3.3: caratteristiche del campione e differenze tra i gruppi. I valori sono espressi in media ± deviazione standard

Materiale stimolo

Il test psicofisiologico utilizzato consisteva nella presentazione di immagini a contenuto emotigeno. A questo scopo sono stati selezionati due set composti ognuno da 15 immagini tratte dall'International Affective Picture System (IAPS, Lang, Bradley e Cuthbert, 2001), che venivano presentati nelle due sessioni sperimentali in ordine randomizzato. Lo IAPS è un catalogo standardizzato di immagini, che comprende una varietà di contenuti emotigeni, catalogati rispetto alla valutazione lungo la dimensione di piacevolezza-spiacevolezza (valenza) e di attivazione (arousal). Le immagini sono state selezionate in modo da comprendere 3 categorie di contenuto (5 immagini con valenza positiva; 5 immagini con valenza negativa e 5 immagini neutre). Le immagini positive e negative erano tutte ad alto arousal, bilanciate tra loro in modo che le due categorie non si differenziassero per questo parametro. Le immagini neutre erano invece a basso arousal. I due set erano bilanciati per valenza ed arousal.

Sono stati scelti in modo specifico contenuti di interazioni di coppia di tipo erotico per le immagini a valenza positiva, e contenuti di ferite per le immagini a valenza negativa, in quanto si sono rivelati essere quelli maggiormente in grado di elicitare risposte fisiologiche consistenti e specifiche per contenuto. (Bradley et al., 2001).

La presentazione degli stimoli è stata effettuata sul monitor a 19" di un PC Pentium 1, tramite software E-Prime 1.1 (Science Plus Group, The Netherlands). Lo startle probe era costituito da un rumore bianco a 96 dB, della durata di 50 msec e tempo di salita istantaneo, presentato binauralmente attraverso una cuffia stereo.

Le valutazioni soggettive delle immagini sono state ottenute per mezzo del Self Assessment Manikin (SAM; Bradley e Lang, 1994), che consiste in una scala visuo-analogica a 9 punti per ognuna delle dimensioni considerate, in questo caso valenza ed arousal, dove 1 indica, rispettivamente sulle due dimensioni, la minima piacevolezza e il minimo arousal, e 9 indica la massima piacevolezza e il massimo arousal. I partecipanti esprimevano la propria valutazione tramite interfono, indicando ad alta voce il numero corrispondente allo stato emotivo provato di fronte all'immagine. Il valore veniva registrato dallo sperimentatore nella stanza adiacente.

Indici fisiologici e strumenti per la registrazione dei dati

Per determinare la reattività cardiovascolare dei soggetti sono stati rilevati i valori di pressione arteriosa sistolica, diastolica e di frequenza cardiaca.

Per la rilevazione dei valori di PA è stata utilizzata una misurazione continua con la tecnica di scarico vascolare, tramite Ohmeda 2300 Finapres (Finger Arterial Blood Pressure monitor) (Ohmeda Inc., Englewood, CO). Il manicotto è stato applicato alla falange mediale del dito medio della mano sinistra del soggetto e il braccio posto su un bracciolo rialzato per elevarlo all'altezza del cuore.

Per l'acquisizione dei dati pressori è stato utilizzato un PC Pentium 1 (Intel Corp.), collegato al Finapres, con il software appositamente fornito dalla Ohmeda. I valori di pressione sono stati campionati al secondo.

La frequenza cardiaca è stata derivata dall'elettrocardiogramma, rilevato attraverso l'applicazione di due sensori di superficie in Argento/Cloruro di

Argento (Ag/AgCl) del diametro di 1 cm, posizionati sotto la clavicola destra e il corrispondenza del 4° spazio intercostale sinistro, secondo la II derivazione di Einthoven, mentre l'elettrodo di terra era posizionato sotto la clavicola sinistra.

L'amplificazione del segnale di FC è stata ottenuta per mezzo di un amplificatore GRASS 15A54 QUAD AMPLIFIER (Model 15 RXi; Grass Instruments Co., W. Warwick, RI, USA) gestito attraverso software GRASS LINK15, settato con un guadagno di 1000 e un filtraggio passa alto tarato ad 0.3 Hz e passa basso tarato a 100 Hz.

La conduttanza cutanea è stata rilevata applicando una corrente costante a basso voltaggio (0.5V) tra due elettrodi Ag/AgCl posti alle falangi mesiali del dito indice e medio della mano destra dei partecipanti tramite un modulo Grass CP122 AC/DC Strain Gage Amplifier (Grass Instruments Co., W. Warwick, RI, USA). La pelle non è stata abrasa per non alterarne le proprietà elettrodermiche. Per lo stesso motivo è stata utilizzata una pasta elettroconduttrice a concentrazione salina isodermica. Il segnale è stato amplificato con un guadagno di 2000.

L'acquisizione dell'elettromiogramma del muscolo orbicularis oculi è stata ottenuta per mezzo di due elettrodi di superficie in Ag/AgCl posti a circa 1 cm di distanza l'uno dall'altro appena al di sotto della palpebra inferiore dell'occhio destro dei partecipanti. Il segnale è stato amplificato con un guadagno di 20000 e filtrato con un filtro passa-alto a 10 Hz e passa-basso a 300Hz per mezzo di un amplificatore GRASS 15A54 QUAD AMPLIFIER gestito attraverso software GRASS LINK15 (Grass Instrument Co., W. Warwick, RI, USA). L'integrazione è stata effettuata per mezzo di un integratore COULBOURNE S76-01 Contour Following Integrator, con una costante di tempo di 100ms.

Per gli indici di FC, startle e di conduttanza cutanea il segnale è stato digitalizzato tramite una scheda A/D Labmaster LAB RACK BNC Termination Panel, con una frequenza di campionamento di 1000Hz per la FC e lo startle, e di 20 Hz per la conduttanza cutanea.

Per l'acquisizione e la registrazione è stato utilizzato un PC Pentium 1 (Intel Corp.) munito di software VPM – versione 10.8 (Cook, 1997). Il segnale elettrocardiografico è stato analizzato in entrata mediante un trigger per la detezione delle onde R del tracciato, in modo da fornire gli intervalli interbattito (inter-beat interval, IBI) espressi in millisecondi, trasformati offline in valori di frequenza cardiaca espressi come battiti per minuto (Bpm).

Procedura

La seduta sperimentale si è svolta in un giorno e orario concordato con ognuno dei partecipanti, presso il Laboratorio di Psicofisiologia del Dipartimento di Psicologia Generale dell'Università degli Studi di Padova.

Ogni partecipante veniva accolto nella stanza adibita alle registrazioni psicofisiologiche e, fatto accomodare, veniva informato sulla procedura sperimentale, al fine di fornire un consenso informato scritto alla partecipazione. Venivano quindi applicati i sensori per la rilevazione della frequenza cardiaca, dei valori pressori, e dell'elettromiogramma del muscolo orbicularis oculi. Dopo qualche minuto di adattamento, le luci venivano abbassate e il soggetto veniva invitato a rimanere tranquillo mentre venivano registrati gli indici fisiologici basali per 6 minuti.

Successivamente venivano presentati i due set di immagini emozionali, con un intervallo di 5 minuti tra il primo e il secondo. La consegna era di guardare con molta attenzione e di muoversi il meno possibile per non compromettere le registrazioni con artefatti.

Durante la visione del primo set di immagini sono stati registrati i valori di PA e FC per i 3 secondi precedenti la presentazione dell'immagine, durante i 6 secondi di visione e per 3 secondi dopo l'offset dell'immagine.

Subito dopo ogni immagine venivano presentate ai soggetti due schermate con le scale SAM, ognuna per 8 secondi, per la valutazione soggettiva della valenza e dell'arousal suscitata dall'immagine.

L'intervallo tra la presentazione di una immagine e la successiva (Inter Trial Interval, ITI) aveva una durata compresa tra gli 8 e i 20 secondi, con sequenza randomizzata.

Durante la visione del secondo set di immagini, veniva somministrato uno startle probe a 1500 o 3500 ms dall'onset di ogni immagine, in modo randomizzato, in modo da permettere un completo processamento dell'immagine.

In figura 3.14 è schematizzata la procedura sperimentale.

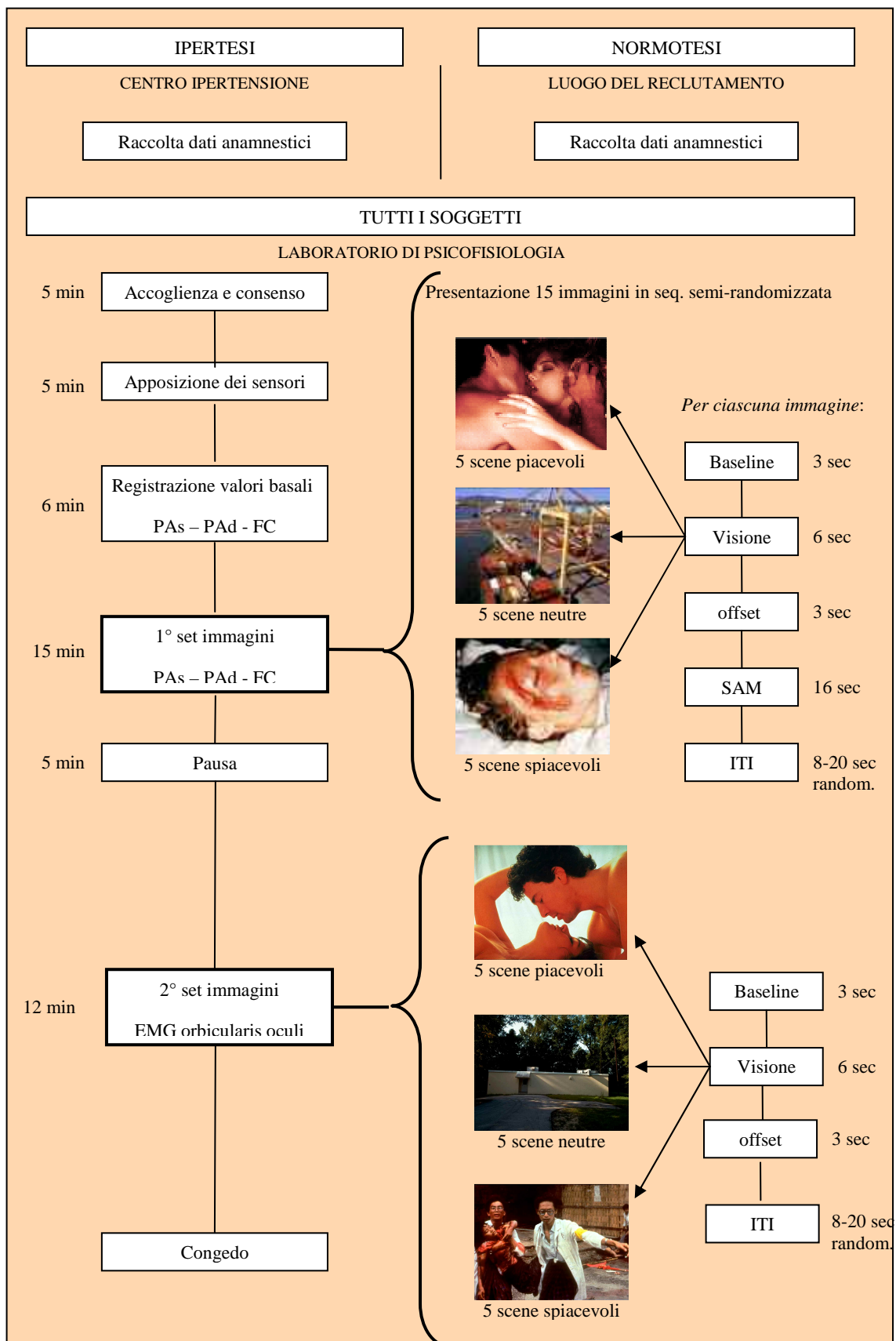


Figura 3.14: Schema della procedura del terzo studio.

Analisi dei dati

Per i parametri di PA sistolica e PA diastolica la reattività è stata calcolata come la differenza tra ogni valore (uno per secondo) registrato durante i 6 secondi di visione e i 3 secondi successivi, e il valore dell'ultimo secondo di baseline (prima dell'onset dell'immagine). Sono stati presi in considerazione anche i 3 secondi successivi alla visione perché la PA è un indice relativamente lento che impiega diversi secondi per raggiungere il picco massimo.

I dati di FC sono stati ridotti per mezzo del software VPM eseguendo medie ponderate su finestre temporali di 500ms.

La reattività è stata calcolata come la differenza tra ogni valore registrato durante la visione delle immagini e la media degli ultimi due valori registrati in baseline (1 secondo prima dell'onset dell'immagine).

La risposta di conduttanza cutanea è stata calcolata come la differenza tra il valore massimo (in μ Siemens) raggiunto durante i secondi 1-4 dopo l'onset dell'immagine, e la media dei valori registrati durante l'ultimo secondo di baseline. Questi valori sono stati poi normalizzati tramite una trasformazione logaritmica ($\log [X + 1]$).

Il riflesso di startle è stato misurato come il picco del segnale elettromiografico trasformato in unità A/D, registrato nella finestra compresa tra 20 e 150 ms dopo la somministrazione dello startle probe. La distribuzione dei valori dello startle è stata quindi standardizzata trasformando i valori grezzi in punti z e successivamente in punti T, su cui sono state condotte le analisi.

Sui dati pressori è stata eseguita un'analisi della varianza (ANOVA) con un disegno misto 2 x 3 x 9, con un fattore between subjects "Gruppo" a 2 livelli (Ipertesi e Normotesi), e due fattori within subjects, "Categorie" a 3 livelli (Positive, Neutre, Negative) e "Tempo" a 9 livelli (i 6 secondi di visione delle immagini e i 3 secondi successivi).

Sui dati di frequenza cardiaca è stata eseguita un'ANOVA con un disegno misto 2 x 3 x 12, con un fattore between subjects "Gruppo" a 2 livelli, e due fattori

within subjects, “Categoria” a 3 livelli, e “Tempo” a 12 livelli (6 secondi di visione divisi in finestre temporali di 0.5 s).

Sui dati di conduttanza cutanea ed entrambe le dimensioni del SAM (Valenza ed Arousal) è stata eseguita un’ANOVA con un disegno misto 2 x 3, con un fattore between subjects “Gruppo” a 2 livelli, e un fattore within subjects “Categoria” a 3 livelli.

I dati di due partecipanti del gruppo ipertesi e di due partecipanti del gruppo normotesi sono stati esclusi dalle analisi dello startle a causa di artefatti nel tracciato elettromiografico.

Sui dati rimanenti è stata eseguita una ANOVA con un disegno misto 2 x 3: una variabile between-subjects “Gruppo” a 2 livelli () e una variabile within-subjects “Categorie” a 3 livelli.

Dove gli effetti sono risultati significativi sono stati applicati i test post-hoc di Newman Keuls. Il limite preso in considerazione per la significatività era $p < 0.05$.

3.4.3. Risultati

Pressione Arteriosa Sistolica

Le analisi effettuate sui valori differenziali di PA sistolica non hanno evidenziato un effetto principale Gruppo significativo. Questo dato conferma che i test passivi emozionali non sono in grado di elicitare la maggiore reattività pressoria dei soggetti ipertesi che si evidenzia in risposta a compiti attivi.

Sono risultati invece significativi gli effetti principali Categoria ($F_{[2, 52]}=8.3090$, $p=.00074$) (figura 3.15), che ha evidenziato ai confronti post-hoc una maggiore reattività pressoria in risposta alle immagini Positive rispetto alle altre due categorie, e Tempo ($F_{[8, 208]}=34.522$, $p=0.0001$) (figura 3.16), che ha mostrato come l’incremento pressorio, essendo la pressione un indice lento, sia iniziato a partire dal quinto secondo dopo l’onset dell’immagine, e abbia continuato ad incrementare fino al nono secondo.

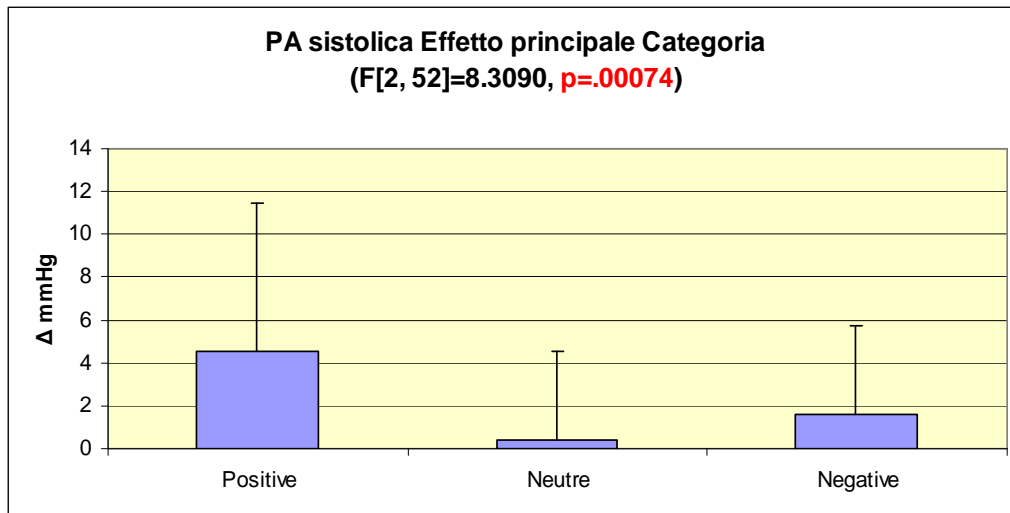


Figura 3.15: Modificazioni medie della PA sistolica in risposta alla visione delle diverse categorie di immagini. Le barre rappresentano la deviazione standard.

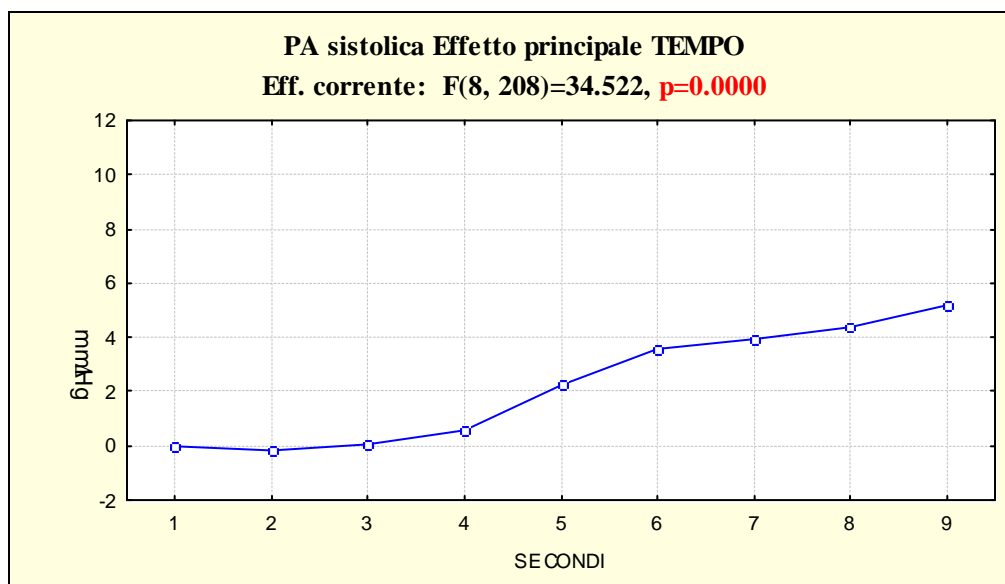


Figura 3.16: Modificazioni della PA sistolica nei sei secondi di visione delle immagini e nei tre secondi dopo l'offset.

L'interazione Categoria x Tempo ($F_{[16, 416]}=14.137$, $p=0.0001$) (figura 3.17) ha evidenziato ai confronti post hoc che la categoria elicitante una maggiore attivazione della PA sistolica è stata quella delle immagini positive, mentre la risposta pressoria alle immagini negative, seppur maggiore rispetto alla risposta

alle neutre negli ultimi 3 secondi, è rimasta significativamente più bassa della risposta alle positive nei secondi da 5 a 9.

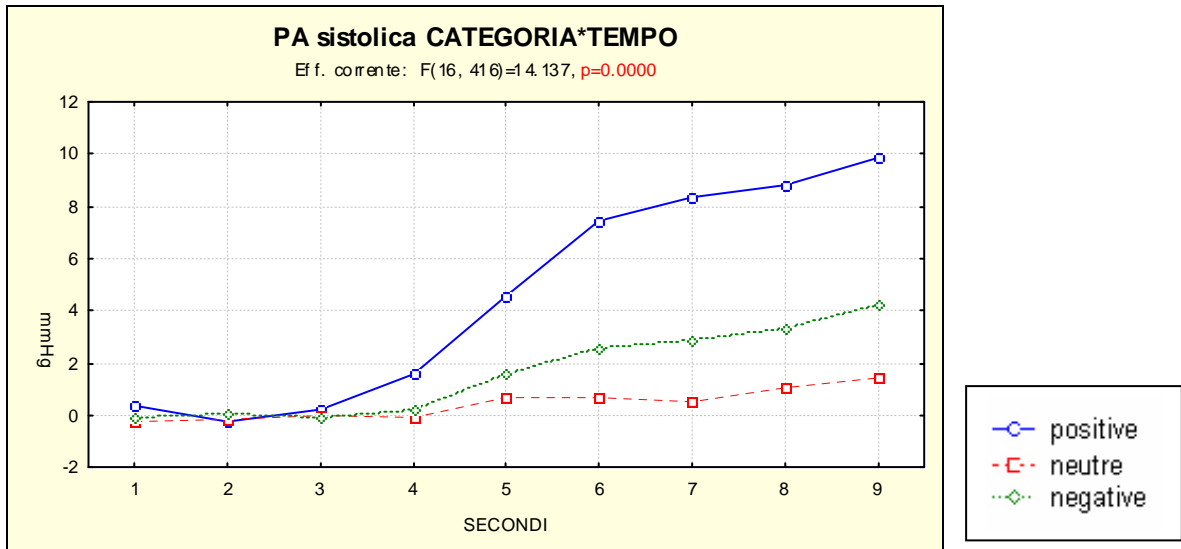


Figura 3.17: Modificazioni della PA sistolica durante i sei secondi di visione e i tre secondi dopo l'offset delle tre categorie di immagini

L'interazione Categoria x Tempo x Gruppo è invece risultata significativa ($F[16, 416]=1.9112, p=.01800$) chiarendo l'effetto precedente (Figura 3.18).

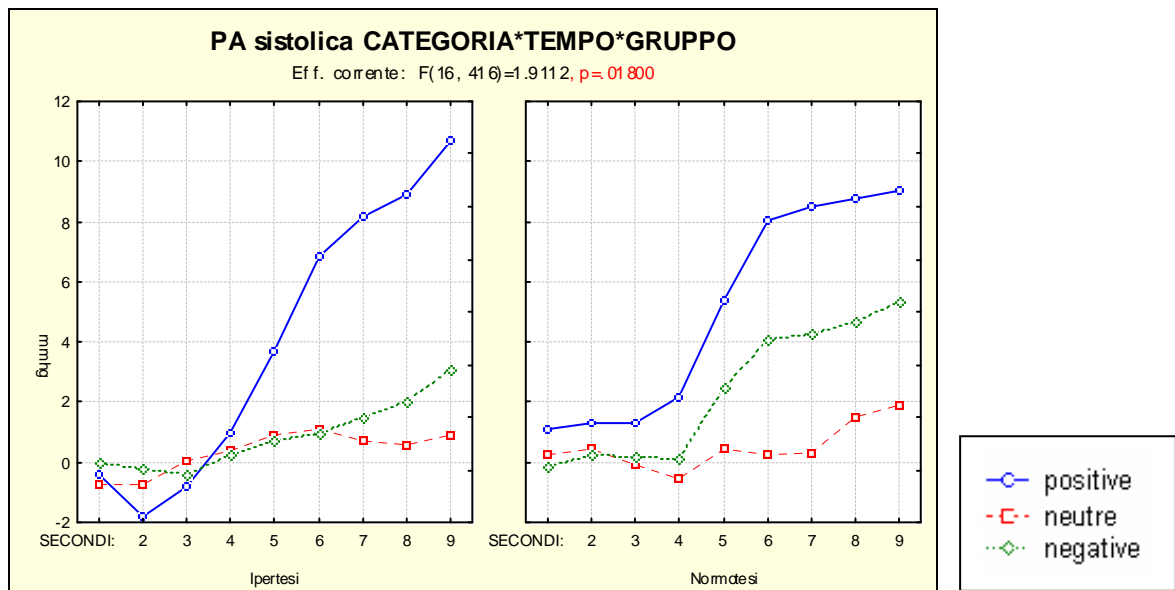


Figura 3.18: Modificazioni della PA sistolica in risposta alla visione delle tre categorie di immagini in soggetti Ipertesi e Normotesi

I confronti post-hoc hanno infatti messo in luce che i due gruppi hanno presentato delle differenze nella reattività pressoria in risposta alle diverse categorie di immagini emozionali: mentre i normotesi hanno mostrato un innalzamento della PA sistolica in risposta sia alle immagini positive che alle immagini negative, con una più pronunciata reattività alle positive, nel gruppo ipertesi la PA sistolica non mostra una diversa reattività in risposta alle immagini negative rispetto alle neutre.

Pressione Arteriosa Diastolica

Le analisi condotte sui valori differenziali di PA diastolica non hanno evidenziato un effetto principale Gruppo significativo.

Sono invece risultati significativi gli effetti principali Categoria ($F_{[2, 52]}=14.807$, $p=.00001$) e Tempo ($F_{[8, 208]}=27.204$, $p=0.0001$). L'effetto principale Categoria (figura 3.19) ha indicato una maggiore reattività della PA diastolica in risposta alle immagini positive rispetto alle altre due categorie analogo a quello ottenuto nell'indice di PA sistolica.

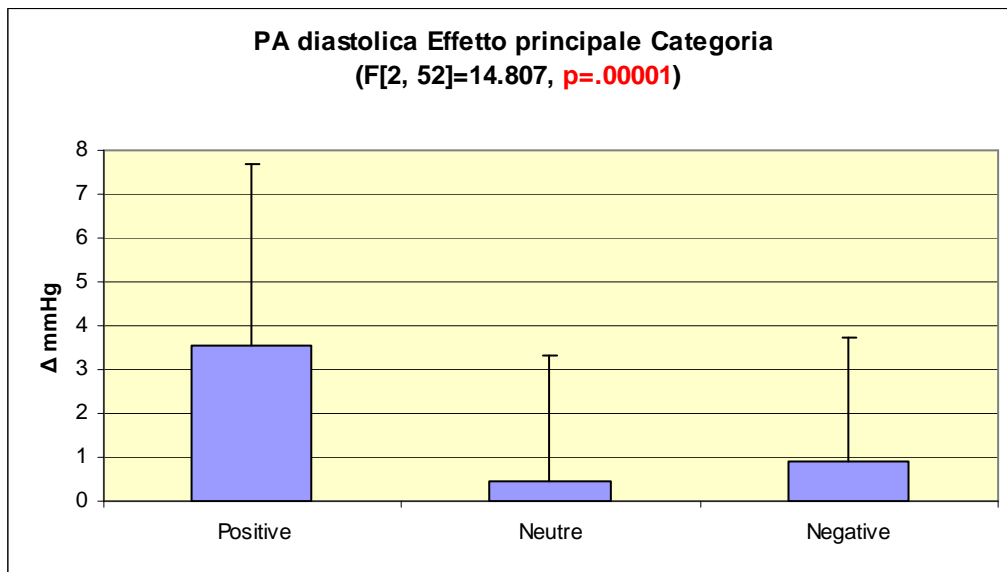


Figura 3.19: Modificazioni medie della PA diastolica in risposta alla visione delle diverse categorie di immagini. Le barre rappresentano la deviazione standard.

L'effetto principale Tempo ($F_{[8, 208]}=27.204$, $p=0.0001$) ha mostrato ai confronti post-hoc come la PA diastolica abbia cominciato ad innalzarsi a partire dal quinto secondo dopo l'onset dell'immagine, e sia incrementata fino al nono secondo (figura 3.20), in modo analogo alla PA sistolica.

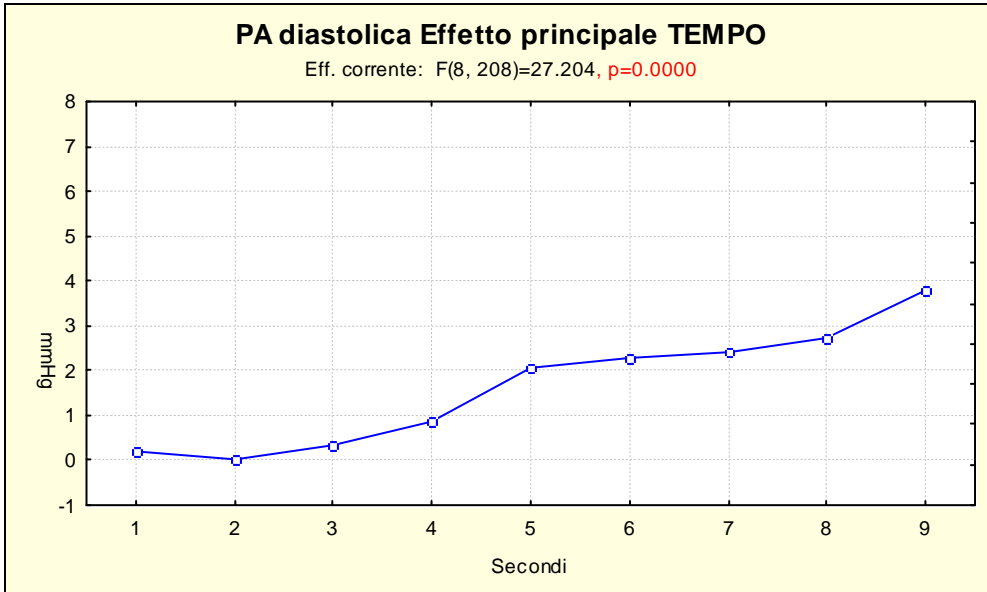


Figura 3.20: Modificazioni della PA diastolica nei sei secondi di visione delle immagini e nei tre secondi dopo l'offset.

L'interazione Categoria X Tempo è risultata significativa ($F_{[16, 416]}=18.556$, $p=0.0001$) (figura 3.21).

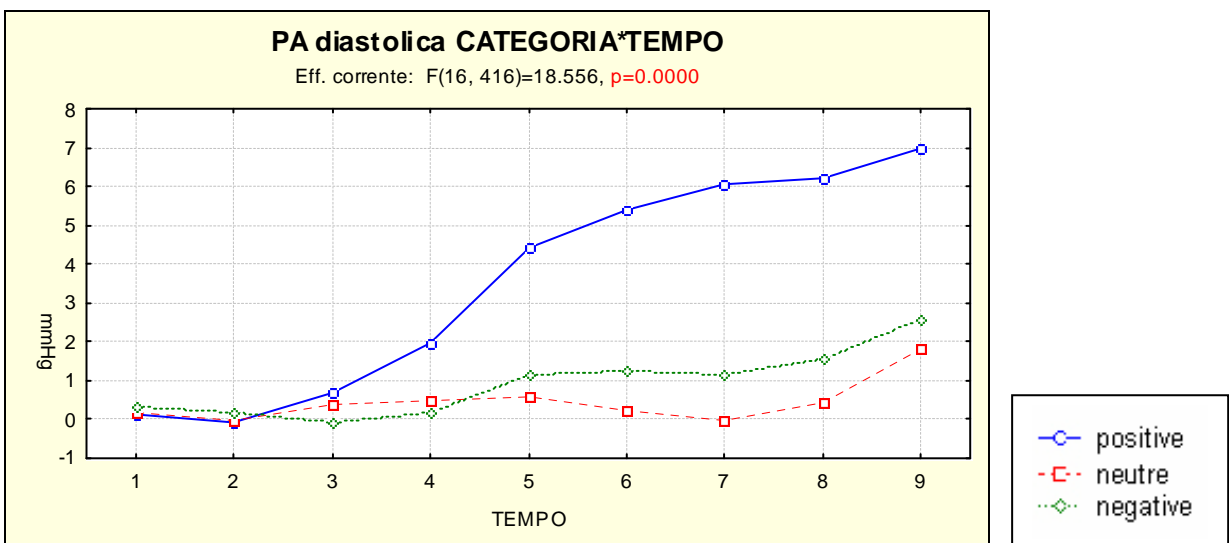


Figura 3.21: Modificazioni della PA sistolica durante i sei secondi di visione e i secondi dopo l'offset delle tre categorie di immagini

Ai confronti post-hoc si è evidenziato un innalzamento della PA diastolica in risposta alla presentazione di immagini a contenuto positivo, a partire dal 4° secondo di visione. Inoltre la risposta alle immagini positive si è differenziata

dalle risposte alle altre categorie sempre a partire dal 4° secondo, mentre le risposte alle immagini neutre e negative non si sono differenziate tra di loro.

Frequenza cardiaca

Le analisi condotte sui valori differenziali di frequenza cardiaca non hanno mostrato un significativo effetto principale Gruppo.

Gli effetti principali Categoria e Tempo sono risultati invece significativi. L'effetto principale Categoria (figura 3.22) ai confronti post-hoc ha mostrato una differenza tra la reattività alle immagini positive e la reattività alle immagini negative, con queste ultime che hanno mostrato una maggiore decelerazione, in accordo con la letteratura.

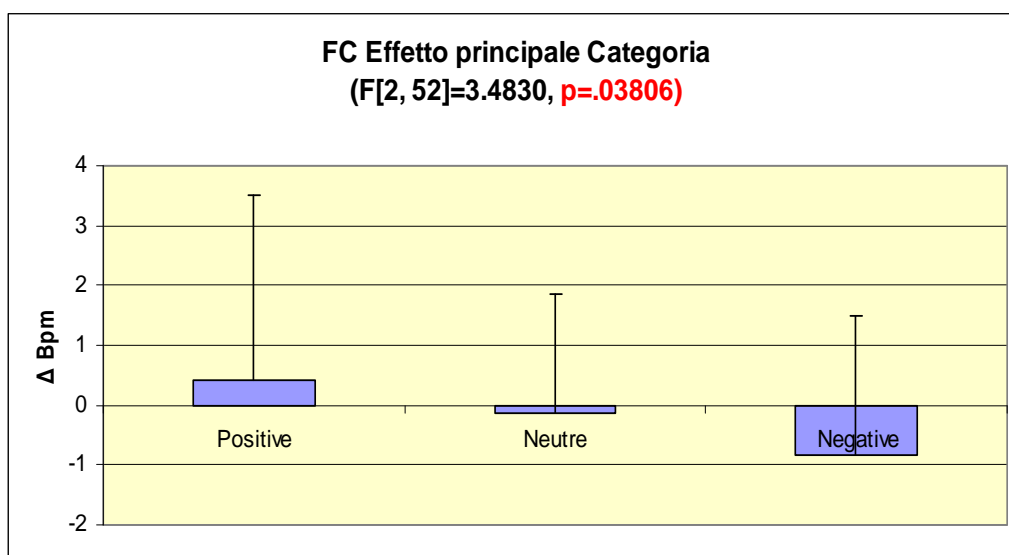


Figura 3.22 Modificazioni medie della FC in risposta alla visione delle diverse categorie di immagini. Le barre rappresentano la deviazione standard.

L'effetto principale Tempo ($F_{[11, 286]}=4.3339$, $p=.00001$) (figura 3.23) ha evidenziato un pattern comprendente una prima decelerazione circa un secondo dopo l'onset dell'immagine, seguita da un'accelerazione a circa 3 secondi dall'onset dell'immagine e da una decelerazione più marcata negli ultimi secondi, riproducendo l'atteso pattern trifasico costituito da una prima

decelerazione seguito da un'accelerazione nei secondi centrali di visione e da una seconda decelerazione (cfr par 2.4).

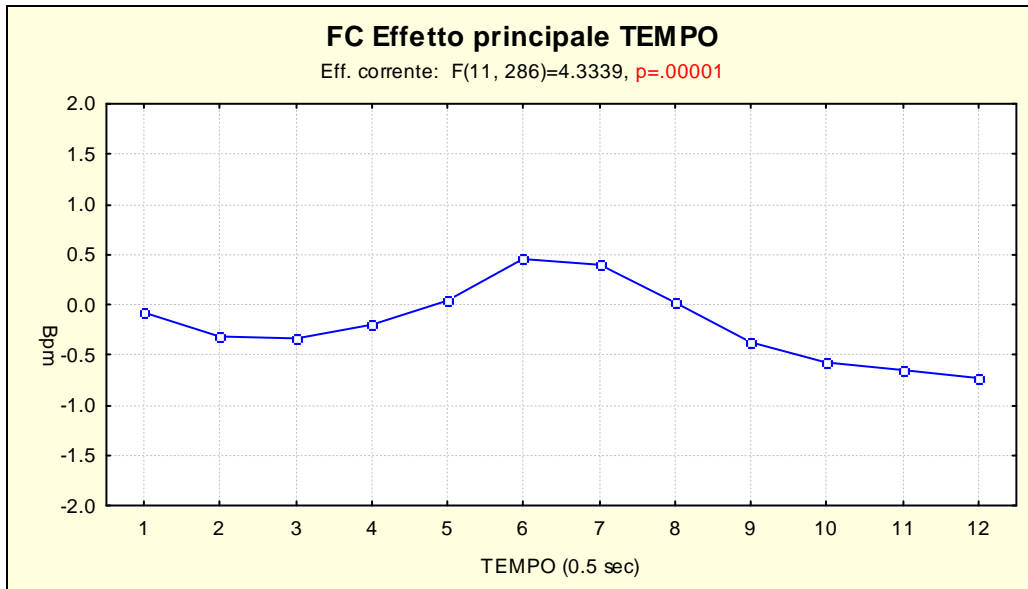


Figura 3.23: Modificazioni della FC durante la visione delle immagini

I confronti post-hoc hanno mostrato differenze significative tra le finestre temporali centrali 6 e 7 (accelerazione) e le finestre temporali 2 e 3 (prima decelerazione) e da 9 a 12 (seconda decelerazione).

L'interazione Categoria X Tempo ($F_{[22, 572]}=5.1148, p=.00001$) è risultata significativa (figura 3.24), indicando un diverso pattern di risposta cardiaca alle diverse categorie.

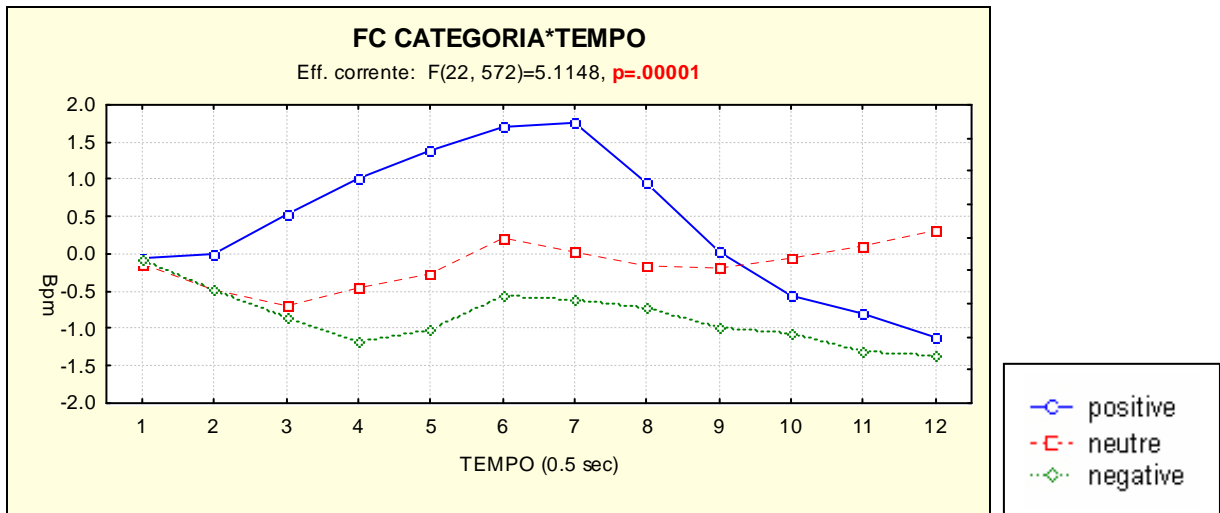


Figura 3.24: Modificazioni della FC durante la visione delle diverse categorie di immagini

La risposta cardiaca alla visione delle immagini positive ha mostrato ai confronti post-hoc una consistente accelerazione negli intervalli temporali centrali (5,6,7), che si sono differenziati dagli intervalli corrispondenti delle altre due categorie, mentre la risposta cardiaca alle immagini negative ha mostrato una decelerazione durante tutta la visione delle immagini che l'ha portata, negli ultimi due intervalli, a differenziarsi dalla risposta cardiaca alle immagini neutre, mostrando così il pattern descritto in letteratura (Bradley, 2000).

Conduttanza cutanea

Le analisi condotte sulla risposta di conduttanza cutanea non hanno evidenziato un effetto principale Gruppo significativo.

L'effetto principale Categoria invece è risultato significativo ($F_{[2, 52]}=14.321$, $p=.00001$) (figura 3.25).

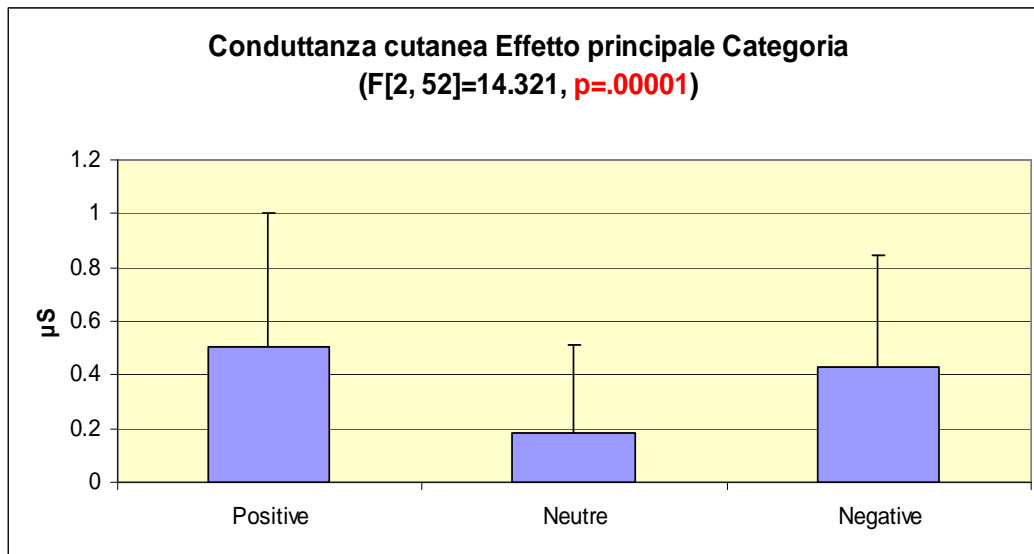


Figura 3.25: Risposta di conduzzanza cutanea rilevata in funzione delle tre categorie di immagini. Le barre rappresentano la deviazione standard

I confronti post-hoc hanno mostrato differenze tra le immagini ad alto arousal (positive e negative) e le immagini a basso arousal (neutre), confermando i dati in letteratura che illustrano come la conduzzanza cutanea sia un indice di attivazione dipendente dall'arousal, e non dalla valenza della stimolazione.

L'interazione Categoria x Gruppo ($F_{[2, 52]}=4.5698$, $p=.01485$), ha mostrato differenti pattern di risposta tra ipertesi e normotesi. Mentre i normotesi hanno presentano differenze significative tra le immagini ad alto e basso arousal, gli ipertesi non hanno mostrato questa differenziazione, ma hanno risposto in modo analogo a tutte le categorie di stimoli (figura 3.26).

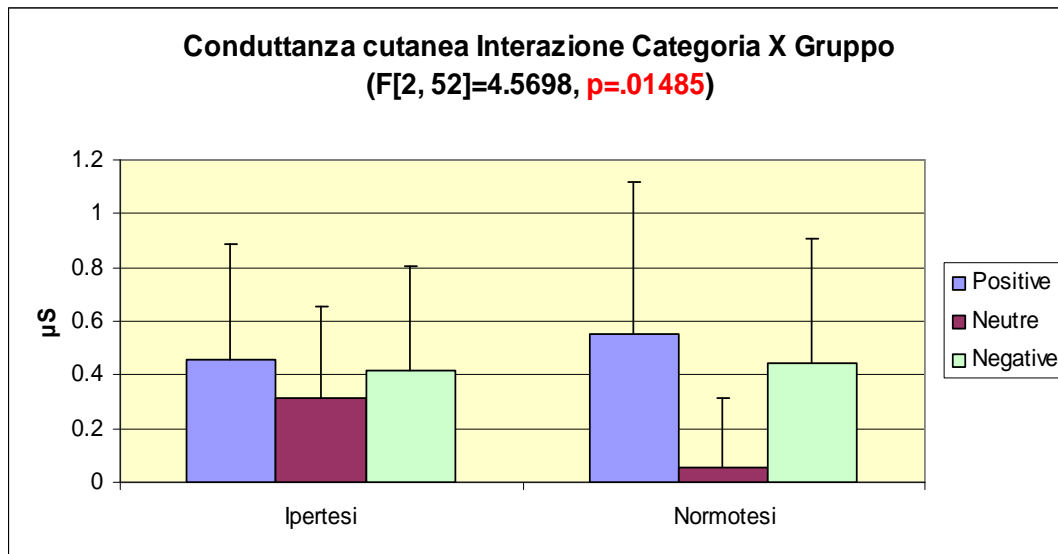


Figura 3.26: Risposta di conduttanza cutanea rilevata in funzione delle diverse categorie di immagini nei due gruppi

Autovalutazione

Le analisi condotte sui giudizi soggettivi dei soggetti non hanno mostrato alcuna significatività riguardante il fattore Gruppo né per quanto riguarda i giudizi sulla valenza edonica, né per quanto riguarda i giudizi sull'arousal.

In entrambe le dimensioni si è evidenziato un effetto principale Categoria (Valenza: $F_{[2, 52]}=121.01, p=0.0001$; Arousal: $F_{[2, 52]}=49.550, p=.00001$) che ha indicato che le immagini sono state giudicate in accordo con i loro valori normativi standard (figura 3.27).

Inoltre i confronti post-hoc sulla dimensione di Arousal hanno mostrato differenze significative sia tra le immagini neutre a basso arousal e le immagini positive e negative ad alto arousal, sia una differenza tra positive e negative, le quali vengono giudicate come maggiormente attivanti.

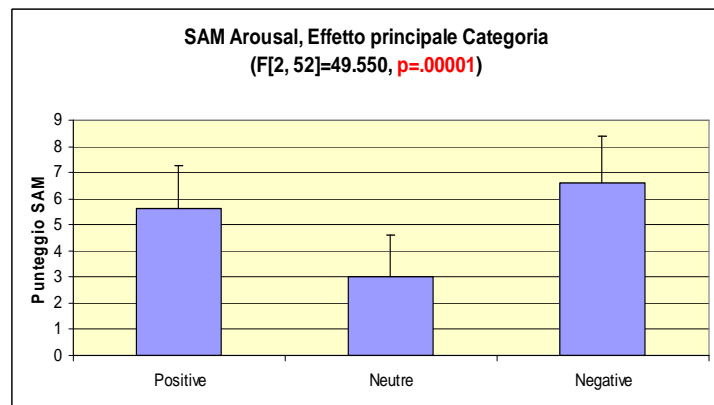
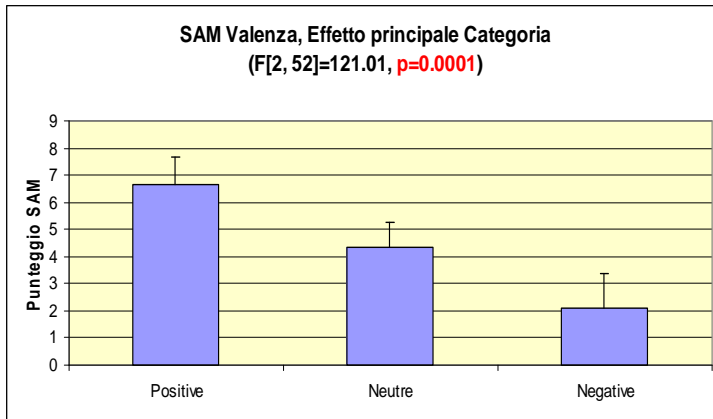


Figura 3.27: Valutazioni soggettive sulle dimensioni di valenza ed arousal in funzione delle categorie di immagini. Le barre rappresentano la deviazione standard

Riflesso di startle

Le analisi effettuate sull'ampiezza del riflesso di startle non hanno evidenziato un effetto principale Gruppo significativo.

L'effetto principale Categoria invece è risultato significativo ($F_{[2, 44]}=9.1963$, $p=.00046$) (figura 3.28), e ai confronti post-hoc mostra differenze significative tra le immagini positive e le immagini neutre e negative.

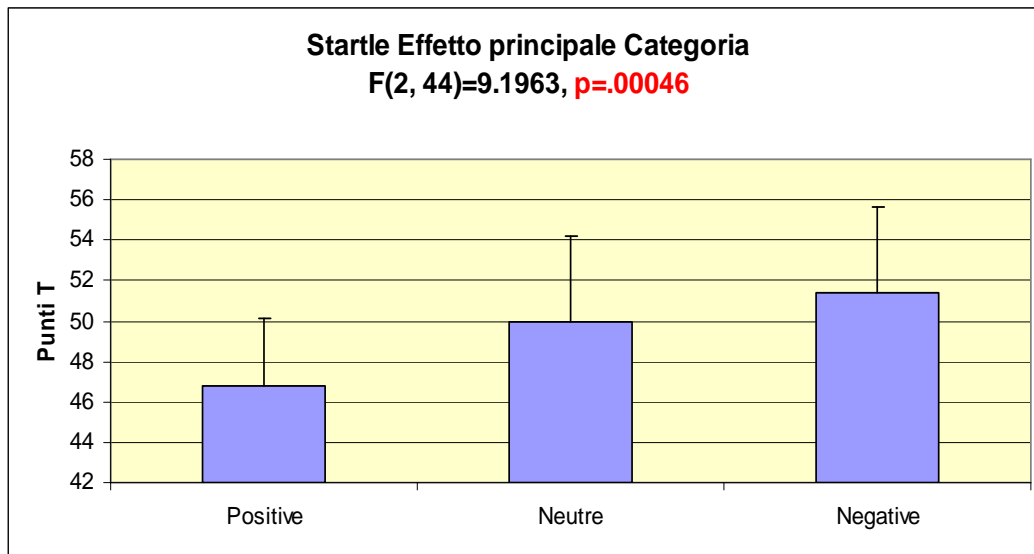


Figura 3.28: Ampiezza del riflesso di startle, espresso in punti T, in funzione della categoria di immagini. Le barre rappresentano la deviazione standard.

Si evidenzia quindi l'attesa inibizione del riflesso di startle alle immagini positive, mentre il potenziamento dello startle alle immagini negative rispetto alle neutre non raggiunge la significatività, pur andando nella direzione attesa.

L'interazione Categoria x Gruppo non è risultata significativa.

Relazione tra reattività pressoria e modulazione affettiva del riflesso di startle

I nostri risultati indicano che gli ipertesi, nonostante i livelli pressori più alti, non mostrano alcuna differenza rispetto ai normotesi nella modulazione affettiva del riflesso di startle. Dati presenti in letteratura (Gautier e Cook, 1997, Buchholtz et al, 2001) suggeriscono che la modulazione affettiva del riflesso di startle sia legata alla reattività cardiovascolare che si verifica in risposta compiti di laboratorio attivi, e non ai valori pressori di base. Abbiamo quindi voluto indagare se la modulazione affettiva del riflesso di startle sia legata alla reattività pressoria in risposta ad un compito passivo, come la visione di immagini emozionali. A questo scopo il campione è stato suddiviso in soggetti ad Alta e Bassa reattività sistolica in base al valore mediano di reattività sistolica.

Per reattività sistolica è stato considerato il valore differenziale ottenuto sottraendo il valore di PA sistolica nell'ultimo secondo di baseline ai singoli valori di PA sistolica registrati secondo per secondo durante la visione delle immagini e i tre secondi successivi. E' stato calcolato il valore differenziale massimo raggiunto dalla PA sistolica nella risposta ad ogni stimolo (picco), ed è stata poi calcolata la media dei picchi registrati in risposta alle immagini emozionali (positive e negative) .

Il campione totale, esclusi quattro soggetti che presentavano artefatti nella registrazione dell'elettromiogramma, (24 soggetti) è stato ordinato in base al valore medio del picco sistolico ottenuto durante la visione delle immagini emozionali (positive e negative), ed è stato suddiviso in due gruppi in base al valore della mediana. I soggetti il cui picco sistolico medio era maggiore del valore mediano hanno costituito il gruppo Alta reattività sistolica, mentre i soggetti il cui picco sistolico medio era inferiore o uguale al valore mediano hanno costituito il gruppo Bassa reattività sistolica.

Sono stati eseguiti dei test T di Student per verificare che i due gruppi non differissero per età e per PA e FC in condizioni basali, e che ci fosse una differenza significativa nella reattività pressoria. Le caratteristiche cliniche e demografiche del campione così suddiviso sono descritte in tabella 3.4

Gruppo	Alta reattività	Bassa reattività	p
N	12	12	
Età	34±11.1	35.2±10.6	NS
PA Sistolica (mmHg)	131.5±16.4	132.8±123.7	NS
PA Diastolica (mmHg)	80.9±12.3	86±9.8	NS
FC (Bpm)	74.3±13.2	75.2±12.2	NS
Risposte pressorie di picco (ΔmmHg)	12.07±2.5	6.1±1.5	<0.001

Tabella 3.4: caratteristiche del campione e differenze tra i gruppi. I valori sono espressi in media ± deviazione standard

Sui dati è stata eseguita una ANOVA con un disegno misto 2 x 3: una variabile between-subjects a 2 livelli (Alta reattività e Bassa reattività) e una variabile within-subjects a 3 livelli, corrispondenti alle tre categorie di contenuto delle immagini (positive, neutre e negative).

Dove gli effetti sono risultati significativi sono stati applicati i test post-hoc di Newman Keuls. Il limite preso in considerazione per la significatività era $p < 0.05$.

Le analisi effettuate non hanno evidenziato un effetto principale Gruppo significativo.

E' invece risultato significativo l'effetto principale Categoria ($F_{[2, 44]} = 10.323$, $p = .00021$), analogo a quello illustrato nell'analisi precedente.

Il risultato più interessante riguarda l'interazione tra Categoria e Gruppo ($F_{[2, 44]} = 3.5126$, $p = .03843$), illustrata in figura 3.29.

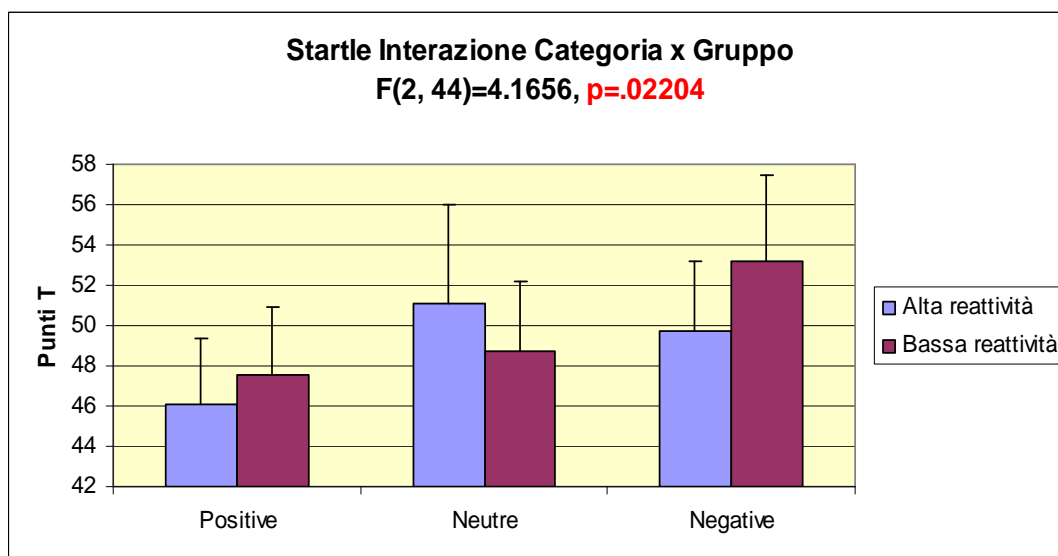


Figura 3.29: Ampiezza del riflesso di startle, espresso in punti T, elicitato durante la visione delle tre categorie di immagini, nei gruppi Alta reattività e Bassa reattività. Le barre rappresentano la deviazione standard.

I confronti post-hoc hanno evidenziato delle differenze tra i gruppi nella modulazione affettiva dello startle. Mentre il gruppo Bassa reattività mostra l'atteso potenziamento del riflesso di startle durante la visione di immagini

negative, il gruppo Alta reattività sistolica non mostra alcun potenziamento dello startle.

3.4.4. Discussione

I risultati ottenuti sugli indici cardiovascolari hanno confermato che il compito di visione passiva di immagini emozionali è in grado di elicitare una reattività minore, rispetto a compiti attivi, ed inoltre non è in grado di mettere in luce l'iperreattività tipica dei soggetti con ipertensione in fase iniziale, rispetto ai normotesi. Questa mancata iperreattività dei soggetti ipertesi conferma i dati di Steptoe e colleghi (1984), che hanno trovato differenze tra ipertesi e normotesi in risposta a compiti attivi ma non in risposta ad un compito passivo costituito dalla visione di un filmato.

L'elaborazione passiva tuttavia mette in luce aspetti interessanti del processamento emozionale in soggetti ipertesi e normotesi.

Le analisi effettuate sulla frequenza cardiaca hanno mostrato un pattern temporale in linea con la letteratura consistente in una prima decelerazione, seguita da una componente acceleratoria dopo circa tre secondi dall'onset dell'immagine, seguita a sua volta da una decelerazione più marcata (Bradley et al., 2001). Per quanto riguarda le categorie di immagini, si è verificata una maggiore decelerazione in risposta alle immagini negative, e una maggiore componente acceleratoria nelle risposte alle immagini positive (Bradley et al., 2001). Tuttavia i risultati non hanno mostrato alcuna differenza tra ipertesi e normotesi.

I soggetti hanno mostrato una maggiore attivazione pressoria sistolica e diastolica in risposta alle immagini a contenuto erotico. Questo dato non era di per se previsto, tuttavia già in altri studi è stata riscontrata la specificità della risposta pressoria sistolica durante l'attivazione piacevole ottenuta con immagini a contenuto erotico in soggetti maschi normali (Sarlo et al., 2005). La PA sembra dunque costituire un indice specificamente coinvolto nella reattività a stimoli

erotici, probabilmente in quanto riflette una attivazione periferica relata all'arousal sessuale specifico del sesso maschile (Sarlo et al., 2005). Inoltre alcuni studi indicano che la PA, in particolare la PA sistolica, costituisce un indice affidabile di attivazione autonoma extragenitale (Exton, 2000). L'utilizzo di altri stimoli a contenuto positivo potrebbe essere utile a mettere in luce l'eventuale effetto specifico della stimolazione erotica e non genericamente positiva.

Anche i risultati relativi all'autovalutazione delle caratteristiche di valenza ed arousal delle immagini ottenuta attraverso il Self Assessment Manikin (Bradley e Lang, 1994) hanno mostrato che entrambi i gruppi hanno valutato le immagini in accordo ai valori riportati nella standardizzazione del catalogo da cui sono state tratte (IAPS, Lang, Bradley e Cuthbert, 2001).

I risultati di rilievo riguardano i differenti pattern di reattività della PA sistolica e della risposta di conduttanza cutanea ottenuti dai due gruppi in risposta alla visione delle immagini. I soggetti normotesi hanno mostrato non solo una maggiore reattività della PA sistolica alle immagini positive, ma anche delle negative rispetto alle neutre. Invece i soggetti ipertesi non hanno mostrato una differenza tra le immagini negative rispetto alle neutre, mettendo in luce una alterazione della modulazione affettiva della risposta pressoria in questo gruppo. Questo risultato, che indica una mancata modulazione affettiva della risposta pressoria sistolica, non è stato riscontrato negli altri indici cardiovascolari, tuttavia è stata riscontrata una alterata modulazione anche della risposta di conduttanza cutanea.

La conduttanza cutanea, essendo un indice di attivazione simpatica che risponde all'arousal emozionale (Bradley et al., 2001), ha mostrato, come atteso, una reattività maggiore dei soggetti per le immagini positive e negative (entrambe ad alto arousal) rispetto alle neutre (a basso arousal) nei normotesi, mentre gli ipertesi hanno un pattern di reattività non differenziato tra alto e basso arousal. Esistono a questo proposito precedenti dati in letteratura (Hamm e Vaitl, 1986; Fredrickson et al., 1990; Kaushik et al., 2004) che hanno descritto una alterata

risposta elettrodermica a compiti stressanti negli ipertesi rispetto ai normotesi. Questi dati suggeriscono che vi sia una spiccata reattività elettrodermica negli ipertesi in fase iniziale, che riflette l'iperreattività simpatica di questi soggetti.

I dati sulla modulazione affettiva del riflesso di startle indicano che la modulazione affettiva del riflesso di startle è coerente con la modulazione attesa in soggetti normali, indipendentemente dal fattore gruppo. La modulazione affettiva del riflesso di startle non sembra dunque essere influenzata dai livelli basali di PA, mentre è la maggiore o minore reattività pressoria in risposta alla visione di immagini emozionali ad essere associata alla modulazione affettiva del riflesso di startle. Infatti è stata riscontrata una associazione tra alta reattività pressoria e mancato potenziamento del riflesso di startle durante la visione delle immagini negative. Questo risultato supporta i dati riportati da Rau (1989) che ha riscontrato un'inibizione del riflesso di startle durante la stimolazione dei barocettori, condizione che si verifica in corrispondenza di un incremento pressorio.

In conclusione, gli ipertesi, non mostrando reattività pressoria sistolica in risposta alle immagini negative, evidenziano una alterata modulazione affettiva della risposta cardiovascolare. E' particolarmente interessante il fatto che si manifesti una mancata attivazione pressoria sistolica durante il processamento di stimoli a contenuto spiacevole, poiché è proprio l'esagerata reattività a situazioni ed eventi spiacevoli nella vita di tutti i giorni a costituire un fattore distintivo dei soggetti ipertesi nella fase iniziale della patologia. Questo risultato potrebbe indicare una peculiarità nel processamento di stimoli negativi da parte di questi soggetti, che necessita di ulteriore indagine.

Infatti l'alterazione della modulazione affettiva della risposta cardiovascolare non avviene a livello consapevole, dato che soggetti ipertesi valutano le immagini per mezzo del Self Assessment Manikin in accordo con la loro standardizzazione, e non mostrano alcuna differenza con la valutazione espressa dai soggetti normotesi. Inoltre, questa non si accompagna ad un'alterazione della

modulazione affettiva del riflesso di startle, e quindi non dipende dalle strutture sottocorticali in essa implicate.

Capitolo 4. Discussione generale e conclusioni

Lo scopo di questa serie di studi era indagare la reattività cardiovascolare in soggetti con ipertensione in fase iniziale e in soggetti normotesi per mezzo di compiti emozionali sia attivi che passivi.

E' ormai assodato che l'ipertensione arteriosa essenziale è una patologia ad altissima prevalenza nei paesi industrializzati, che può portare a gravi conseguenze sul piano clinico. La peculiarità di questa patologia è che presenta una genesi multifattoriale in cui sono implicati fattori genetici, ambientali e psicologici.

L'opinione che nella patogenesi dell'ipertensione giochino un ruolo importante fattori psicologico-emozionali è ampiamente condivisa nella comunità scientifica ed ha portato nel tempo alla formulazione di diverse teorie sui tratti individuali che possono concorrere allo sviluppo del disturbo (Alexander, 1939; Friedman e Rosenman, 1974, Kaplan, 2003). La relazione tra fattori di natura psicologica e il rischio di sviluppare ipertensione si basa sull'ipotesi che la tendenza ad esibire una consistente reattività cardiovascolare in risposta alle stimolazioni provenienti dall'ambiente, sia una caratteristica individuale di tratto associata ad una varietà di reazioni emozionali (Schum et al., 2003). Questa esagerata reattività sembra poi giocare un ruolo nello sviluppo del disturbo ipertensivo.

Nonostante la letteratura abbia fornito una mole di dati sul rapporto tra fattori emozionali, reattività, ed ipertensione, non tutti gli aspetti di questo rapporto sono stati adeguatamente approfonditi.

Il fatto di esibire una tendenza ad esperire determinate emozioni può influenzare il modo in cui un individuo percepisce e reagisce ad un evento, determinando una forte attivazione fisiologica in molte situazioni (Smith e Christensen, 1992) che può contribuire nel tempo a spostare i valori pressori verso l'alto.

Se negli ultimi anni la ricerca si è concentrata sullo studio delle caratteristiche dei tratti individuali di rabbia e ansia, valutati principalmente attraverso appositi questionari, in rapporto all'insorgenza di ipertensione, è stato invece trascurato lo

studio della reattività cardiovascolare elicitata dall'esposizione in laboratorio a situazioni connotate da rabbia o ansia, attraverso test standardizzati.

Esistono pochi studi in letteratura che hanno indagato le modificazioni fisiologiche in risposta ad un compito appositamente strutturato in modo da indurre reattività emozionale in soggetti ipertesi (Deter et al., 2007). Questa è la metodologia che è stata adottata nel primo e nel secondo studio qui illustrato, in quanto il ricreare in laboratorio le condizioni che nella vita di tutti i giorni portano ad innalzamenti acuti dei parametri cardiovascolari costituisce sicuramente un approccio più ecologico allo studio del ruolo esercitato dai fattori emozionali nella patologia cardiovascolare. A questo scopo, tra i test standardizzati abbiamo selezionato lo speech test. Il risultati del primo studio hanno confermato che soggetti ipertesi rispondono ad un compito attivo con caratteristiche psicosociali con un pattern di reattività di tipo β -adrenergico, quindi con incrementi soprattutto negli indici di FC e PA sistolica, maggiori rispetto ai normotesi.

Questo pattern di iperreattività simpatica si è dimostrato solo parzialmente sensibile alla specifica connotazione emozionale della situazione-stimolo. Quello che infatti è stato riscontrato nel secondo studio, nei soggetti ipertesi, è che situazioni con una connotazione emozionale sono in grado di indurre ingenti modificazioni cardiovascolari, maggiori rispetto a quelle indotte da un contesto neutro. Inoltre, in particolare l'emozione di rabbia sembra indurre uno specifico pattern di reattività cardiovascolare. Lo speech test con una connotazione di rabbia infatti, si è mostrato in grado di elicitare un aumento della FC, indice di iperattività simpatica più sensibile rispetto ai parametri pressori, maggiore rispetto al contesto di ansia. Questo dato conferma l'ipotesi che l'emozione di rabbia sia in grado di indurre una reattività cardiovascolare di particolare intensità, che sembra giocare un ruolo specifico nello sviluppo della patologia ipertensiva.

Questi risultati indicano l'utilità dello studio della reattività indotta da un contesto emozionale, che deve svolgere un ruolo complementare allo studio dei semplici tratti di personalità.

La quasi totalità degli studi presenti in letteratura sulla reattività emozionale nei soggetti ipertesi o a rischio di ipertensione ha previsto l'utilizzo di compiti di laboratorio di tipo attivo, poiché i compiti emozionali passivi, non essendo in grado di elicitare l'iperattività cardiovascolare caratteristica di questi soggetti, non sono stati considerati in grado di discriminare tra soggetti ipertesi e soggetti normotesi.

Tuttavia i compiti passivi emozionali, come la visione di immagini a contenuto emozionale, hanno il vantaggio di permettere l'indagine dei correlati fisiologici del processamento emozionale, più che la reattività in sé, e di poter indurre una grande varietà di stati emozionali, compresi quelli a valenza positiva, difficili da manipolare con compiti attivi (Bradley et al., 2001).

Il terzo studio qui presentato ha mostrato che la visione passiva di immagini emozionali, pur non elicitando una maggiore reattività nei soggetti ipertesi, ha comunque permesso di mettere in luce delle differenze nei correlati fisiologici del processamento emozionale tra questi due gruppi. Infatti soggetti ipertesi mostrano pattern di PA sistolica e di conduttanza cutanea meno differenziati rispetto ai normotesi. E' particolarmente interessante il fatto che gli ipertesi non mostrino reattività pressoria in risposta a immagini a contenuto spiacevole. Infatti questo effetto è l'opposto di quello che si evidenzia coi compiti attivi, dove proprio una esagerata reattività del sistema cardiovascolare di fronte a stimoli negativi è un tratto distintivo dei soggetti ipertesi e costituisce inoltre un fattore di rischio per l'insorgenza del disturbo. Questa alterazione della modulazione affettiva della risposta cardiovascolare non è associata alla consapevolezza dei soggetti, che infatti giudicano le immagini spiacevoli in modo analogo ai normotesi, e l'indagine sulla sua origine potrebbe aiutare a chiarire le peculiarità del processamento degli stimoli negativi negli ipertesi.

Oltre agli indici di reattività cardiovascolare come PA sistolica, PA diastolica e frequenza cardiaca, nell'ultimo studio abbiamo inserito anche un indice indiretto di regolazione emozionale a livello sottocorticale costituito dalla modulazione affettiva del riflesso di startle. Il processamento emozionale infatti coinvolge l'attivazione di strutture sottocorticali, tra le quali l'amigdala sembra giocare un ruolo chiave, che influiscono sui circuiti che stanno alla base del di startle, modulandolo a seconda della valenza del contesto emozionale durante il quale viene presentato lo stimolo elicitante lo startle.

Ci sono solo pochi studi in letteratura che hanno associato la reattività cardiovascolare di soggetti normotesi, e normotesi a rischio ipertensivo, alla modulazione affettiva dello startle, trovando che soggetti che presentavano una maggiore modulazione dello startle presentavano anche una maggiore reattività cardiovascolare in risposta a compiti di laboratorio. I risultati di questi studi suggeriscono l'esistenza di un meccanismo comune, probabilmente a livello sottocorticale, che sottende alla modulazione sia della reattività cardiovascolare a compiti attivi che del riflesso di startle (Gautier e Cook, 1997, Buchholtz et al., 2001).

Il limite di questi studi era di aver associato la reattività cardiovascolare in risposta ad un compito attivo senza caratteristiche emozionali, come il mental arithmetic e lo stroop test, alla modulazione affettiva del riflesso di startle ottenuto durante un diverso compito con caratteristiche emozionali, in un caso l'imagery (Gautier e Cook, 1997) e nell'altro la visione passiva di immagini a contenuto emozionale (Buchholtz, 2001). Nel terzo studio qui presentato noi abbiamo voluto invece mettere in relazione la modulazione affettiva cardiovascolare e la modulazione affettiva del riflesso di startle ottenuta con lo stesso compito passivo di visione di immagini.

Dato che i soggetti ipertesi hanno mostrato un'alterazione della modulazione affettiva cardiovascolare, ci saremmo potuti aspettare che questa si accompagnasse anche ad un'alterazione della modulazione affettiva dello startle, che invece non si è verificata. Quindi l'alterazione riscontrata nei soggetti

ipertesi non è riconducibile alle strutture sottocorticali coinvolte nella modulazione affettiva del riflesso di startle, che dunque non sono influenzate dai livelli pressori basali. L'origine di questa alterazione della risposta pressoria necessita di ulteriore indagine, per esempio attraverso indici più diretti delle caratteristiche del processamento dell'informazione, come i potenziali evento-relati.

Si è tuttavia evidenziato un mancato potenziamento del riflesso di startle elicito durante la visione di immagini negative nel gruppo di soggetti che hanno mostrato una maggiore reattività pressoria in risposta alle immagini emozionali. Questo dato depone a favore dell'associazione tra reattività cardiovascolare ed inibizione dello startle proposta da Rau (1989), che ha riscontrato una ridotta ampiezza del riflesso di startle durante la stimolazione dei barocettori, condizione assimilabile ad un rapido incremento pressorio.

Bibliografía

- Adrogué, H.J., Madias, M.E.(2007). Sodium and potassium in the pathogenesis of hypertension. *The New England Journal of Medicine*. 356 1966-78.
- Al'Absi M., Bongard S.- Buchanan T., Pincomb G.A., Licinio J, Lovallo W.R. (1997). Cardiovascular and neuroendocrine adjustment to public speaking and mental arithmetic stressors. *Psychophysiology*; 34: 266-275.
- Al'Absi, M., Wittmers, M.E.Jr. (2003). Enhanced adrenocortical responses to stress in hypertension-prone men and women. *Annals of Behavioral Medicine*. 25 (1). 25-33.
- Al'Absi, M., Petersen, K.L. (2003). Blood pressure but not cortisol mediates stress effects on subsequent pain perception in healthy men and women. *Pain*, 106, 285–295
- Alexander, F. (1939). Emotional factors in essential hypertension. *Psychosomatic Medicine*, 1, 175-179.
- Amarena J., Julius S. (1995). The role of the autonomic nervous system in hypertension. *Hypertension Research*, 18 (2), 99-110
- Armario, P., Del Rey, R.H., Martin-Baranera, M., Almendros, M.C., Ceresuela, L.M., Pardell, H. (2003). Blood pressure reactivity to mental stress task as a determinant of sustained hypertension after 5 years of follow-up. *Journal of Human Hypertension*, 17 (3), 181-186.
- Atallah, A., Inamo, J., Larabi, L., Chatellier, G., Rozet, J.E., Machuron, C., de Gaudemaris, R., Lang, T. (2007). Reducing the burden of arterial hypertension: what can be expected from an improved access to health care? Results from a study in 2420 unemployed subjects in the Caribbean. *Journal of Human Hypertension*. 21(4), 316-322.
- Baráth, A., Túri, S., Németh, I., Bereczki, C., Gellén, B., Haszon, I., Monostori, P. (2006). Different pathomechanisms of essential an obesity-associated hypertension in adolescents. *Pediatric Nephrology*, 21, 1419-1425.
- Baumann, M., Megens, R., Bartholome, R., Dolff, S., Van Zandvoort, M.A.J.M., Smits, J.F.M., Struijker-Boudier, H.A.J., De Mey, J.G.R. (2007). Prehypertensive renin-angiotensin-aldosterone system blockade in spontaneously hypertensive rats ameliorates the loss of long-term vascular function. *Hypertension Research*, 30, 853-861.
- Bedi, M., Varshney, V.P., Babbar, R. (2000). Role of cardiovascular reactivity to mental stress in predicting future hypertension. *Clinical and Experimental Hypertension*, 22, 1-22.
- Berntson, G.G., Boysen, S.T., Cacioppo, J.T. (1992). Cardiac orienting and defensive responses: potential origins of autonomic space. In Campbell B.A., Hayne, H.,

Richardson, R. (Eds.). *Attention and information processing in infants and adults. Perspectives from human and animal research*. Hillsdale, NJ: Erlbaum.

- Biglieri, E.G., Irony, I., Cater, C.E. (1990). Adrenocortical forms of human hypertension. In Laragh, J.H., Brenner, B.M. (Eds). *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management*. New York, Raven, 1609-1623.
- Bongard, S., al'Absi, M., Lovallo, W.R. (1998). Interactive effects of trait hostility and anger expression on cardiovascular reactivity in young men. *International Journal of Psychophysiology*, 28, 181-191.
- Bradley M.M., Cuthbert B.N. e Lang P.J. (1990). Startle reflex modification: emotion or attention? *Psychophysiology*, 27, 513-523
- Bradley, M. M., Cuthbert, B. N., Lang, P. J. (1993). Pictures as prepulse: Attention and emotion in startle modification. *Psychophysiology*, 30, 541–545.
- Bradley, M. M., & Lang, P. J. (1994). Measuring emotion: The self-assessment manikin and the semantic differential. *Journal of Behavioral Therapy and Experimental Psychiatry*, 25, 49–59.
- Bradley, M. M., & Lang, P. J. (2000). Measuring emotion: behavior, feeling, and physiology. In R. Lane & L. Nadel (Eds.), *Cognitive neuroscience of emotion* (pp. 242–276). New York: Oxford University Press.
- Bradley, M.M. (2000). Emotion and motivation. In: Cacioppo, J.T., Tassinary, L.G., Berntson, G.G. (Eds.) *Handbook of Psychophysiology*. Cambridge University Press.
- Bradley, M.M., Codispoti, M., Cuthbert, B.N., Lang, P.J. (2001). Emotion and motivation I: defensive and appetitive reactions in picture processing. *Emotion*, 1 (3), 276-298.
- Bradley, M.M., Codispoti, M., Lang, P.J. (2006). A multi-process account of startle modulation during affective perception. *Psychophysiology*, 43, 486-497.
- Brener, J., Connally, G. (1986). Psicofisiologia cardiovascolare. In: L. Stegagno (a cura di) *Psicofisiologia: Indicatori fisiologici del comportamento*. Bollati Boringhieri: Torino
- Brook R.D., Julius S. (2000). Autonomic imbalance, hypertension, and cardiovascular risk. *American Journal of Hypertension*, 13, 112-122.
- Brown, J. S., Kalish, H. I., & Farber, I. E. (1951). Conditioned fear as revealed by magnitude of startle response to an auditory stimulus. *Journal of Experimental Psychology*, 41, 317-328.

- Brownley, K.A., Hurwitz, B.E., Schneiderman, N. (2000). Cardiovascular Psychophysiology. In: Cacioppo, J.T., Tassinary, L.G., Berntson, G.G. (a cura di) *Handbook of Psychophysiology*. Cambridge University Press.
- Buchholtz, K., Schächinger, H, Wagner, M., Schorr, U., Sharma, A.M., Deter, H.C. (2001). Enhanced affective startle modulation in salt-sensitive subjects. *Hypertension*, 38, 1325-1329.
- Burns, J.W., Katkin, E.S. (1993). Psychological, situational, and gender predictors of cardiovascular reactivity to stress. *Journal of Behavioral Medicine*, 16, 445-465.
- Carroll, D., Davey Smith, G., Shipley, M.J.(2001). Blood pressure reactions to acute psychological stress and future blood pressure status: a 10 year follow-up of men in the Whitehall II Study. *Psychosomatic Medicine*, 63, 737-743
- Chapman, J. (2006). Therapeutic elevation of HDL-cholesterol to prevent atherosclerosis and coronary heart disease. *Pharmacology and Therapeutics*, 111, 893-908.
- Chobanian, A.V. (1992). Vascular effects of systemic hypertension. *American Journal of Cardiology*, 69, 3E-7E.
- Chobanian, A.V., Bacris, G.L., Black H.R., Cushman, W.C., Green, L.A., Izzo, J.L. Jr et al. (2003). The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 42; 1206-1252.
- Cohn, J.N. (1966). Relationship of plasma volume changes to resistance and capacitance vessel effects of sympathomimetic amines and angiotensine in Men. *Clinical Science*, 30, 267-278.
- Cook W.W., Medley D.M. (1954). Proposed hostility and pharisaic-virtue scales for the MMPI. *Journal of Applied Psychology*, 38, 414-418.
- Cook E.W. III (1997). VPM reference manual. Birmingham, AL: Author
- Cooper,C.L., Parry, G. D., Saul, C., Alyn H Morice, A.H., Bruce J Hutchcroft, B.J., Moore1, J. , Esmonde, L.(2007). Anxiety and panic fear in adults with asthma: prevalence in primary care. *BMC Family Practice*, 8:62.
- Corazzi, T., Leone, M., Maucci, R., Corazzi, L., Gresele, P. (2005). Direct and irreversible inhibition of cyclooxygenase-1 by nitroaspirin (NCX 4016). *Journal of Pharmacology and Experimental therapy*, 315, 1331-1337.
- Critchley, J.A., Capewell, S. (2003) Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease. *JAMA*, 290, 86-97.

- Davidson, K., Jonas, B.S., Dixon, K.E., Markowitz, J.H. (2000). Do depression symptoms predict early hypertension incidence in young adults in the CARDIA study? *Archives of Internal Medicine*, 160, 1495-1500.
- Davis, M. (1986). Pharmacological and anatomical analysis of fear conditioning using the fear-potentiated startle paradigm. *Behavioral Neuroscience*, 100, 814-824.
- Davis, M. (1989). The role of the amygdala and its efferent projections in fear and anxiety. In P. Tyrer (Ed.), *Psychopharmacology of Anxiety*, 52-79. Oxford University Press.
- Dembroski, T.M., Williams, R.B. (1989). Definition and assessment of coronary-prone behavior. In Schneiderman, N., Weiss, S.M., Kauffmann. *Handbook of Research Methods in Cardiovascular Behavioral Medicine*, P.G. New York, Plenum Press.
- Dembrosky, T.M., MacDougl, J.M. (1983). Behavioral and psychophysiological perspectives on coronary-prone behavior. In Dembrosky, T.M., Schimdt, T.H., Blumchen, G. (Eds), *Biobehavioral Bases of Coronary Heart Disease*. Karger, Basel, 106-129.
- Deter, H.C., Micus, C., Wagner, M., Sharma, A.M., Buchholz, K. (2006) Salt Sensitivity, Anxiety, and Irritability Predict Blood Pressure Increase over Five Years in Healthy Males. *Clinical and Experimental Hypertension*, 28, 17-27.
- Deter, H.C., Wolf, C., Blecher, A., Thomas, A., Zimmermann, F., Weber, C. (2007). Cardiovascular Reactivity in Patients with Essential or Renal Hypertension Under Standardized Mental Stress. *Clinical and Experimental Hypertension*, 29, 301-310.
- Deter, H.C., Blecher, A, Weber, C.S. (2007). Cardiovascular reactivity of patients with essential and renal hypertension in an emotion-triggering interview. *Behavioral Medicine*, 32, 117-125.
- Devereux, R.B., Pickering, T.G., Harshfield, G.A., Kleinert, H.D., Denby, L., Clarck, L., Pregibon, D., Jason, M., Kleiner, B., Borer, J.S., Laragh, J.H. (1983). Left ventricular hypertrophy in patients with hypertension: importance of blood pressure response to regularly recurring stress. *Hypertension*, 68, 470-476.
- Ditto, B. (1986). Parental history of essential hypertension, active coping, and cardiovascular reactivity. *Psychophysiology* ; 23, 62-70.
- Duprez, D.A., Cohn, J.N. (2007). Arterial stiffness as a risk factor for coronary atherosclerosis. *Current Atherosclerosis Report*. 9, 139-144.
- Ebbesen, B.L., Prkachin, K.M., Mills, D.E., Green, H.J. (1992). Effects of acute exercise on cardiovascular reactivity. *Journal of Behavioral Medicine*, 15, 489-507.

- Edwards, J.R., Baglioni, A.J.Jr. (1991). Relationship between Type A behavior pattern and mental and physical symptoms : a comparision of global and component measures. *Journal of Applied Psychology*, 76 (2), 276-290.
- Elbert, T e Rau, H. (1995). What goes up (fron heart to brain) must calm down (from brain to heart)! Studies on the interaction between baroreceptor activity and cortical excitability. In Vaitl, D., Schandry, *From the Heart to the Brain: the Psychophysiology of Circulation-Brain Intraction* (eds.) Frankfurt am R. Main: P.Lang.
- Esler M., Julius S., Zweifler A., Randall O., Gardiner H., DeQuattro V. (1977). Mild high-renin essential hypertension: neurogenic human hypertension? *New England Journal of Medicine*, 296, 405-411.
- Esler M. (2000). The sympathetic sSystem and hypertension. *American Journal of Hypertension*, 13, S99-S105.
- Engebretson, T.O., Matthews, K.A., Scheier M.F. (1989). Relations between anger expression and cardiovascular reactivity: reconciling inconsistent findings through a matching hypothesis. *Journal of Personality and Social Psychology*, 57, 513-521.
- Everson, S.A., Gordberg, D.E., Kaplan, G.A., Julkunen, J., Salonen, J.T. (1998). Anger expression and incident hypertension. *Psychosomatic Medicine*, 60, 730-735.
- Ewart, C.K., Kolodner, K.B. (1994). Negative affect, gender and expressive style predict elevated ambulatory blood pressure in adolescents. *Journal of Personality and Social Psychology*, 66 (3) 596-605.
- Ewart, C.K., Suchdays, S. (2002). Discovering how urban poverty and violence affect health: development and validation of a Neighborhood Stress Index. *Health Psychology*, 21(3):254-62.
- Ferrier, C., Jennings, G.L., Eisenhofer, G., Lambert, G., Cox., H.S., Kalff, V., Kelly, M., Esler, M.D. (1993). Evidence for increased noradrenaline release from subcortical brain regions in essential hypertension. *Journal of Hypertension*, 11, 1217-1227.
- Filipovsky, J., Ducimetiere, P., Safar, M.E. (1992). Prognostic significance of exercise blood pressure and heart rate in middle-aged men. *Hypertension*, 20, 333-339.
- Folkow B. (1995). Hypertensive structural changes in systemic precapillary resistance vassels: how important are they for in vivo hemodynamics? *Journal of Hypertension*, 13, 1546-15-49.
- Fredrikson, M., Tuomisto, M, Lundberg, U., Melin, N. (1990). Blood pressure in healty men and women under laboratory and naturalistic conditions. *Journal of Psychosomatic Research*, 34, 675-686.

- Fredrickson M., Matthews K.A. (1990). Cardiovascular responses to behavioral stress and hypertension: a meta-analytic review. *Annals of Behavioral Medicine*; 12: 30-9.
- Fredrikson M.(1991) Psychophysiological theories on sympathetic nervous system reactivity in the development of essential hypertension. *Scandinavian Journal of Psychology*. 1991;32:254–274.
- Friedman, M., Rosenman, R.H. (1974). *Type A behaviour and your heart*. New York: Knopf..
- Friedman R., Schwartz J.E., Shnall P.L., Landsbergis P.A., Pieper C., Gerin W., Pickering T.G. (2001). Psychological variables in hypertension: relationship to casual or ambulatory blood pressure in men. *Psychosomatic Medicine*, 63, 19-31
- Gallo L., Smith T.W., Kircher J.C. (2000). Cardiovascular and electrodermal responses to support and provocation: interpersonal methods in the study of psychophysiological reactivity. *Psychophysiology*, 37, 289-301
- Gautier, C.H., & Cook III, E.W. (1997). Relationship between startle and cardiovascular reactivity. *Psychophysiology*, 34, 87-96.
- Gerin, W., Christenfeld, N., Pieper, C., DeRafael, D.A., Su, O., Stroessner, S.J., Deich, J., Pickering, T.G. (1998).The generalizability of cardiovascular responses across settings. *Journal of Psychosomatic Research*, 44, 209–18.
- Girdler, S.S., Turner, J.R., Sherwood, A., Light, K.C. (1990). Gender Differences in Blood Pressure Control During a Variety of Behavioral Stressors. *Psychosomatic Medicine*, 52, 571-591.
- Glass, D.C., Krakoff, L.R., Contrada, R., Hilt, W.F., Kehoe, K., Mannucci, E.G., Collins, C., Snow, B., Elting, E. (1980). Effects of harassment and competition upon cardiovascular and plasma catecholamine responses in type A and type B individuals. *Psychophysiology*, 17, 453-463.
- Goldstein I.B. (1981). Assessment of hypertension. In: Bradley L.A., Prokop C.K. (editors). *Medical psychology: a new perspective*. Academic press, New York, pag. 37-54
- Gordon,D., Guyton, J.R., Karnovsky, M.J., (1981). Intimal alterations in rat aorta induced by stressful stimuli. *Laboratory Investigation*, 45, 14-27.
- Graham, F.K. (1979). Distinguishing among Orienting, Defense and Startle Reflexes. In Kimmel, H.D., Van Olst, E.H., Orlebeke, J.F. (Eds). *The Orienting Reflex in Humans* (Conference Sponsored by the Scientific Affairs Division of NATO), 137-167. Hillsdale, NJ: Erlbaum.

- Grassi, G. (1998). Role of the sympathetic nervous system in human Hypertension. *Journal of Hypertension*, 16:1979–1987
- Gregg, M.E., Matyas, T.A., James, J.E. (2002). A new model of individual differences in hemodynamic profile and blood pressure reactivity. *Psychophysiology*, 39, 64-72.
- Grossman, S.P. (1967). *A Textbook of Physiological Psychology*. New York: Wiley.
- Grossman P., Wilhelm F.H., Kawachi I., Sparrow D. (2001). Gender differences in psychophysiological responses to speech stress among older social phobics: congruence and incongruence between self-evaluative and cardiovascular reactions. *Psychosomatic Medicine*, 63, 765-777
- Guyton, A.C (1987) *Trattato di fisiologia medica*. III Edizione Italiana a cura di A. Curatolo e P. D'Arcangelo. Piccin Nuova Libreria.
- Guyton, A.C. (1991) Blood pressure control- special role of the kidneys and body fluids. *Science*, 252, No.5014, 1813-1816.
- Guyton, A.C., Hall, J.E. (2000). *Textbook of Medical Physiology*, rev. ed. Philadelphia: Saunders.
- Hagberg, J.M., Park, J.J., Brown, M.D. (2000). The role of exercise training in the treatment of hypertension. An update. *Sports Medicine*, 30 (3), 193-206.
- Hall, J.E. (1997). Mechanisms of abnormal renal sodium handling in obesity hypertension. *American Journal of Hypertension*. 10, 49S-55S.
- Hamm, A., Vaitl, D. (1986). Kardiovaskulare und elektrodermale Reaktionspezifität bei essentiellen Grenzwert-Hypertonikern: Ein Konditionierungsexperiment. *Zeitung Klinische Psychologie*. 15, 201-216
- Hamm, A. O., Cuthbert, B. N., Globisch, J., & Vaitl, D. (1997). Fear and startle reflex: Blink modulation and autonomic response patterns in animal and mutilation fearful subjects. *Psychophysiology*, 34, 97–107.
- Hastrup J.L., Light K.C., Obrist P.A. (1982). Parental hypertension and cardiovascular response to stress in healthy young adults. *Psychophysiology*, 19, 615-622
- Hastrup J.L., Light K.C., Obrist P.A. (1986). Parental hypertension and cardiovascular response to stress in healthy young adults. *Psychophysiology*; 23:62.
- Hawley L., Burleson M.H., Poehlmann K.M., Berntson G.G., Malarkey W.B., Cacioppo J.T. (2001). Cardiovascular and endocrine reactivity in older females: intertask consistency. *Psychophysiology*, 38, 863-872

- Haynes, S.G., Levine, S., Scotch, N., Feinleib, M., Kannel, W.B. (1978). The relationship of psychosocial factors to coronary heart disease in the framingham study, I: methods and risk factors. *American journal of Epidemiology*. 107, 362-383.
- Hejl, Z. (1957). Changes in cardiac output and peripheral resistance during simple stimuli influencing blood pressure. *Cardiologia*. 31, 375-381.
- Hines, E.A.jr, Brown, G.E. (1936). The cold pressor test for measuring the reactivity of blood pressure: data concerning 571 normal and hypertensive subjects. *American Heart Journal*, 11, 1-9.
- Hohnloser, S.H., Klingenhoben, T., van de Loo, A., Hablawetz, E., Just, H., Schwartz, P.J. (1994). Reflex versus tonic vagal activity as a prognostic parameter in patients with sustained ventricular tachycardia or ventricular fibrillation. *Circulation*, 89, 1068 – 1073.
- Hull, C.L. (1943). *Principles of Behavior*. New York, Appleton-Century.
- Hurwitz, B.E., Nelesen, R.A., Saab, P.G., Nagel, J.H., Spitzer, S.B., Gellman, M.D., McCabe, P.M., Phillips, D.J., Schneiderman, N. (1993). Differential patterns of dynamic cardiovascular regulation as a function of task. *Biological Psychology*, 36, 75-95.
- Husain, K., Mejia, J., Lalla, J. (2006). Physiological basis for effect of physical conditioning on chronic ethanol-induced hypertension in a rat model. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 289, 175-183.
- Iaccarino, G., Babato, E., Cipolletta, E., Fiorillo, A, Trimarco, B. (2001). Role of the sympathetic nervous system in cardiac remodelling in hypertension. *Clinical and Experimental Hypertension*, 23, 35-43.
- Jamerson, K.A., Julius, S., Gudbrandsson, T. (1993). Reflex sympathetic activation induces acute insulin resistance in the human forearm. *Hypertension*, 21, 618–623.
- Jamerson, K.A. (1994). Vasoconstriction with norepinephrine causes less forearm insulin resistance than a reflex sympathetic vasoconstriction. *Hypertension*, 23, 813–817.
- James, M.A.; Robinson, T.G., Potter, J.F. (2001). The effect of systemic blood pressure on cardio-vascular reflexes in elderly subjects. *Clinical Physiology*, 21, 67-76.
- Jatoi, N.A., Jerrard-Dunne, P., Feely, J., Mahmud, A. (2007). Impact of smoking and smoking cessation on arterial stiffness and aortic wave reflection in hypertension. *Hypertension*, 49, 981-985.

- JNC 6 (1997). National high blood pressure education program. The sixth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Archives of International Medicine*, 157, 2413-2445.
- Johannesen, L., Strudsholm, U., Foldager, L, Munk-Jørgensen, P. (2005) Increased risk of hypertension in patients with bipolar disorder and patients with anxiety compared to background population and patients with schizophrenia. *Journal of Affective Disorders* 95, 13-17.
- Jonas, B.S., Lando, J.F. (2000). Negative affect as a prospective risk factor for hypertension. *Psychosomatic Medicine*, 62, 188-196.
- Jorgensen, R. S., Johnson, B. T., Kolodziej, M. E., and Schreer, G. E. (1996). Elevated blood pressure and personality: A meta-analytic review. *Psychological Bulletin* 120: 293–320.
- Juhlin-Dannfelt, A., Frisk-Holmberg, F., Karlsson, J., Tesch, P. (1979). Central and peripheral circulation in relation to muscle-fibre composition in normo- and hypertensive man. *Clinical Science*, 56, 335–340.
- Julius, S., Weder, A.B., Egan, B.M. (1983) Pathophysiology of early hypertension: implication for epidemiologic research. In Gross, F., Strasser, T. (Eds), *Mild Hypertension: Recent Advances*. Raven press, New York, 219-236.
- Julius, S., Jamerson, K., Mejia, A., (1990). The Association of Borderline Hypertension with Target Organ Changes and Higher Coronary Risk. Tecumseh Blood Pressure Study. *JAMA*, 264, 354-358.
- Julius, S., Gudbrandsson, T., Jamerson, K.A.(1991). The hemodynamic link between insulin resistance and hypertension (hypothesis). *Journal of Hypertension*, 9, 983–986.
- Julius, S. (1993). Corcoran lecture. Sympathetic hyperactivity and coronary risk in hypertension. *Hypertension*, 21, 886-893.
- Julius S., Nesbitt S. (1996). Sympathetic overactivity in hypertension: a moving target. *American Journal of Hypertension*, 9, 113s-120s
- Julius S. (1996). The evidence for pathophysiologic significance of the sympathetic overactivity in hypertension. *Clinical and Experimental Hypertension*, 18, 305-321
- Jung, R.T., Shetty, P.S., Barrant, M., Callingham, B.A., James, W.P. (1979). Role of catecholamine in hypotensive response to dieting. *British Medical Journal*, 1, 12-13.
- Kamark, T.W., Lovallo, W.R. (2003). Cardiovascular reactivity to psychological challenge: conceptual and measurement considerations. *Psychosomatic Medicine* 65, 9–21

- Kannel, W.B., Kannel, C., Paffenbarger, R.S.Jr, Cupples L.A. (1987). Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham study. *American Heart Journal*, 113, 1489-1494.
- Kaplan, J.R., Manuck, S.B., Clarkson, T.B., Prichard, R.W. (1985). Animal models of behavioral influences on atherogenesis. In Katkin, E.S., Manuck, S.B. (Eds.), *Advances in behavioral medicine* (Vol 1). Greenwich, CT, JAI.
- Kaplan, J.R., Manuck, S.B., Adams, M.R., Weingand, K.W., Clarkson, T.B (1987). Inhibition of coronary atherosclerosis by propranolol in behaviorally predisposed monkeys fed an atherogenic diet. *Circulation*, 76, 1364 –1372.
- Kaplan, N.M. (1990). *Clinical Hypertension*. Baltimore, Williams and Wilkins
- Kaplan M.S., Nunes, A. (2003). The psychosocial determinants of hypertension. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 13, 52-59
- Kaushik R.M., Mahajan S.K., Rajash V., Kaushik R. (2004). Stress profile in Essential Hypertension. *Hypertension Research*, 27: 619-624.
- Kelly, J.J., Mangos, G., Williamson, P.M., Whitworth, J.A. (1998). Cortisol and hypertension. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology Supplement*, 25, S51-S56.
- Kim J., Kiefe C.I., Liu K., Williams O.D., Jacobs Jr D.R., Oberman A. (1999). Heart rate and subsequent blood pressure in young adults. The CARDIA study. *Hypertension*, 33, 640-646
- Kimura, G., Saito, F., Kojima, S., Yoshimi, H., Abe, H., Kawano, Y., Yoshida, K., Ashida, T., Kawamura, M., Kuramochi, M. (1987) Renal function curve in patients with secondary forms of hypertension. *Hypertension*, 10 (1): 11-15.
- Kimura, G., Assida, T., Abe, H., Kawano, Y., Yoshimi, H., Sanai, T., Imanishi, M., Yoshida, K., Kawamura, M., Kojima, S., et al.(1990). Sodium sensitive and sodium retaining hypertension. *American journal of Hypertension*, 3(11): 854-858.
- Kjeldsen, S.E., Gjesdal, K., Eide, I. et al. (1983). Increased betathromboglobulin in essential hypertension: interaction between arterial plasma adrenaline, platelet function and blood lipids. *Acta Medica Scandinava*, 213, 369-373.
- Kjeldsen, S.E., Lande, K., Gjesdal, K., Leren, P., Eide, I.K. (1988). Plasma adrenaline: relations to blood pressure, blood platelet function and blood lipids in essential hypertension. *Pharmacology and Toxicology*, 63(suppl I), 35–37.
- Koch, M., Schnitzler, H.U. (1997). The acoustic startle response in rats – circuits mediating evocation, inhibition and potentiation. *Behavioural Brain Research*, 89, 35-49.

- Kodavanti, U.P., Schladweiler, M.C., Ledbetter, A. D., Watkinson, W. P., Campen, M. J., Winsett, D. W., Richards, J. R., Crissman, K. M., Hatch, G.E., Costa, D.L. (2000) The spontaneously hypertensive rat as a model of human cardiovascular disease: evidence of exacerbated cardiopulmonary injury and oxidative stress from inhaled emission particulate matter. *Toxicology and Applied Pharmacology* 164, 250–263
- Kohler T., Fricke T., Ritz T., Scherbaum N. (1997) Psychophysiological reactivity of borderline hypertensives and their recovery after mental stress. *Psychotherapy and Psychosomatics*; 66(5): 261-267.
- Lacey, J.J.(1967). Somatic response patterning and stress: some revisions of activation theory. In Appley, M.H., Trumbull, R. (eds.) *Psychological Stress: Issues in Research*. New York, Appleton-Century-Crofts.
- Lacey, J.I., Lacey, B.C. (1970). Some autonomic-central nervous system interrelationship. Black, P. (Ed.), *Physiological correlates of emotion*, New York: Academic press.
- Lang, P.J., Bradley, M.M., Cuthbert, B.N. (1990). Emotion, attention and the startle reflex. *Psychological Review*, 97, 377-398.
- Lang, P.J., Bradley, M.M., Cuthbert, B.N. (2001). *International affective picture system (IAPS): technical manual and affective ratings*. Gainesville, FL: The Center for Research in Psychophysiology, University of Florida.
- Lassner J.B., Matthews K.A., Stoney C.M. (1994). Are cardiovascular reactors to asocial stress also reactors to social stress? *Journal of Personality and Social Psychology*, 66, 69-77
- Lawler, K.A., Wilcox, Z.C., Anderson, F.S. (1995). Gender differences in patterns of dynamic cardiovascular regulation. *Psychosomatic medicine*, 57, 357-365.
- Lawler, K.A., Kline, K., Seabrook, E., Krishnamoorthy, J., Anderson, S.F., Wilcox, Z.C., Craig, F., Adlin, R., Thomas, S. (1998). Family history of hypertension: a psychophysiological analysis. *International Journal of Psychophysiology* 28, 207-222.
- Lawler, K.A., Kline, K.A., Adlin, R.F., Wilcox, Z.C., Craig F.W., Krishnamoorthy, J.S., Piferi, R.L. (2001). Psychophysiological correlates of individual differences in patterns of hemodynamic reactivity. *International Journal of Psychophysiology*, 40, 93-107.
- Lazarus S.R., Folkman S. (1984). *Stress, appraisal and coping*. Springer publishing company, New York
- LePailleur, C., Montgermont, P., Feder, J.M., Metzger, J.P., Vacheron, A. (2001). Talking effect and white coat effect in hypertensive patients: physical effort or emotional content? *Behavioral Medicine*, 26, 149-157.

- Lewington, S., Clarke, R., Qizilbash, N., Peto, R., Collins, R. (2002). Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*, 360, 1903-1913.
- Li, J.-S., Schiffrin, E.L. (1996). Effect of calcium channel blockade or angiotensin converting enzyme inhibition on structure of coronary, renal and other small arterioles in SHR. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*; 28:68 –74.
- Light, K.C., Sherwood, A. (1989). Race, borderline hypertension, and hemodynamic responses to behavioral stress before and after beta-adrenergic blockade. *Health Psychology*, 8, 577-595.
- Light, K.C., Dolan, C.A., Davis, M.R., Sherwood, A., (1992). Cardiovascular responses to an active coping challenge as predictor of blood pressure patterns 10 to 15 years later. *Psychosomatic medicine*, 54, 217-230
- Light, K.C., Turner, J.R.; Hinderliter, A.L., Sherwood, A. (1993_a). Race and gender comparison: I. hemodynamic responses to a series of stressors. *Health Psychology*, 12, 354-365.
- Light, K.C., Turner, J.R.; Hinderliter, A.L., Sherwood, A. (1993_b). Race and gender comparison: II. predictions of work blood pressure from laboratory baseline and cardiovascular reactivity measures. *Health Psychology*, 12, 366-375.
- Light, K. L., Girdler, S. S., Sherwood, S., Bragdon, E. E., Brownley, K. A., West, S. G., Hinderliter, A. L., (1999). High stress responsivity predicts later blood pressure only in combination with positive family history and high life stress. *Hypertension*, 33, 1458-1464
- Light, K. C., (2001) Hypertension and the reactivity hypothesis: the next generation, *Psychosomatic Medicine*, 63, 744-746.
- Linden, W., Rutledge, T., Con, A. (1998). A case for the usefulness of laboratory social stressors. *Annals of Behavioural Medicine*, 20, 310–6.
- Lovallo, W.R., al’Absi, M. (1998). Hemodynamics during rest and behavioral stress in normotensive men at high risk for hypertension. *Psychophysiology*, 35, 47-53.
- Lovallo, W.R., Thomas, T.L. (2000). Stress hormones in psychophysiological research: emotional, behavioural, and cognitive implications. In Cacioppo, J.T., Tassinari, L.G., Berntson, G.G. (Eds.), *Handbook of Psychophysiology*, Cambridge University Press, New York.
- Lovallo, W.R., Gerin, W.G. (2003). Psychophysiological reactivity: mechanisms and pathways to cardiovascular disease. *Psychosomatic Medicine*, 65, 36-45.
- Lovallo, W.R. (2005). Cardiovascular reactivity: Mechanisms and pathways to cardiovascular disease. *International Journal of Psychophysiology*, 58 ,119 – 132

- Lucini, D., Di Fede G., Parati, G., Pagani, M. (2005). Impact of chronic psychosocial stress on autonomic cardiovascular regulation in otherwise healthy subjects. *Hypertension*, 46, 1201-1206.
- Majahalme, S., Turjanmaa, V., Weder, A.B., Lu, H., Tuomisto, M., Uusitalo, A. (1998). Office and laboratory blood pressure as predictors of daily blood pressure levels in normotensive subjects and borderline and mild hypertensive subjects. *Clinical Physiology*, 18, 215-223.
- Manuck, S. B., Krantz, D. S., (1986). Psychophysiological reactivity in coronary heart disease and essential hypertension. In: Matthews, K. A., Weiss, S. M., Detre, T., Dembroski, T. M., Falkner, B., Manuck, S. B., Williams, R. B. Jr, *Handbook of Stress, Reactivity, & Cardiovascular Disease*, Wiley-Interscience, pp. 11-34
- Manuck, S.B., Kasprovicz, A.L., Muldoon, M.F. (1990). Behaviorally evoked cardiovascular reactivity and hypertension: conceptual issues and potential associations. *Annals of Behavioral Medicine* 12, 17–29.
- Manuck, S.B. (1994). Cardiovascular reactivity in cardiovascular disease: “once more onto the breach”. *International Journal of Behavioural Medicine*, 1, 4-31.
- Markovitz, J.H., Matthews, K.A., Kannel, W.B., Cobb, J.L., D’Agostino, R.B. (1993). Psychological predictors of hypertension in the framingham study. Is there tension in hypertension? *JAMA*, 270 (20), 2439-2443.
- Matthews, K.A, Woodall, K.L., Allen, M.T. (1993). Cardiovascular reactivity to stress predicts future blood pressure status. *Hypertension* 22, 479-485.
- Matthews, K.A., Katholi, C.R., McCreath, H., Whooley, M.A., Williams, D.R., Zhu, S., Makovitz, J.H. (2004). Blood pressure reactivity to psychological stress predicts hypertension in the CARDIA Study. *Circulation*, 110, 74-78.
- McKinney, M., Miner, M., Ruddel, H., McIlvain, H., Witte, H., Buell, J., Eliot, R.(1985). The standardized mental stress test protocol. Test-retest reliability and comparison wit ambulatory blood pressure monitoring. *Psychophysiology*, 22, 453-463.
- Meijs, M.F.L., Bots, M.L., Vonken, E-J.A., Cramer, M-J.M., Melman, P.G., Velthuis, B.K., Van der Graaf, Y., Mali, W.P.Th.M., Doevendans, P.A. (2007). Rationale and design of the SMART heart study. *Netherlands Heart Journal*, 15, 295-298
- Millgård, J, Lind, L., (1998). Acute hypertension impairs endothelium-dependent vasodilation. *Clinical Science*, 94, 601-607
- Mills, P.J., Farag, N.H., Hong, S., Kennedy, B.P., Berry, C.C., Zieglerc, M.G. (2003). Immune cell CD62L and CD11a expression in response to a psychological stressor in human hypertension. *Brain, Behavior, and Immunity* 17, 260–267.

- Mitchell, J.H., Kaufman, M.P., Iwamoto, G. (1983). The exercise pressor reflex: its cardiovascular effects, afferent mechanisms, and central pathways. *Annual review of Physiology*, 45, 229-242.
- Miyajima, E., Yamada, Y., Yoshida, Y., et al. (1991). Muscle sympathetic nerve activity in renovascular hypertension and primary aldosteronism. *Hypertension*, 17, 1057-1062.
- Moreno, C., Kaldunsky, M.L., Wang, T., Roman, R.J., Greene, A.S., Lazar, J., Jacob, H.J., Cowley, A. W. Jr. (2007). Multiple blood pressure loci on rat chromosome 13 attenuate the development of hypertension in the Dahl S hypertensive rat. *Physiological Genomics* 12.
- Morrison, A.C., Cooper, R., Hunt, S., Lewis, C.E., Luke, A., Mosley, T.H., Boerwinkle, E. (2004). Genome wide scan for hypertension in nonobese african americans. The national heart, lung and blood institute-family blood pressure program. *American Journal of Hypertension* 17, 834-838.
- Morrison, R.L., Belack, A.S., Manuck, S.B. (1985). Role of social competence in borderline essential hypertension. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 53 (2) , 248-255.
- Mullins, L.J., Bailey, M.A., Mullins, J.J. (2006). Hypertension, kidney and transgenic: a fresh perspective. *Physiological Review*, 86, 709-746.
- Mulvany, M.(1996). Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors on vascular remodeling of resistance vessels in hypertensive patients. *Journal of Hypertension*, 14(suppl 6):S21–S24.
- Murphy, F.C., Nimmo-Smith, I., Lawrence, A.D. (2003). Functional neuroanatomy of emotions. *Cognitive and Affective Behavior Neuroscience*, 3, 207-233.
- North, C.S., Hong, B.A., Alpers, D.H. (2007). Relationship of functional gastrointestinal disorders and psychiatric disorders: implication for treatment. *World Journal of Gastroenterology*, 13, 2020-2027.
- Nyklíček, I., Wijnen, V., Rau, H. (2005). Effects of baroreceptor stimulation and opioids on the auditory startle reflex. *Psychophysiology*, 42, 213-222.
- Obrist, P. A., (1981). *Cardiovascular psychophysiology: A perspective*. Plenum Press, New York.
- Orth-Gomer, K., Wamala, S.P., Horsten, M., Schenck-Gustafsson, K., Schneiderman, N., Mittleman, M.A. (2000) Marital stress worsens prognosis in women with coronary heart disease: the Stockholm female coronary risk study. *JAMA*, 284, 3008–14.

- Ottaviani, C., Shapiro, D., Goldstein, I.B., James, J.E., Weiss, R. (2006). Hemodynamic profile, compensation deficit, and ambulatory blood pressure. *Psychophysiology*, 43, 46-56.
- Palatini, P. (1988). Blood pressure behaviour during physical activity. *Sports Medicine*, 5, 353-374.
- Palatini, P., Palomba, D., Bertolo, O., Minghetti, R., Longo, D., Sarlo, M., Pessina, A.C. (2003) The white-coat effect is unrelated to the difference between clinic and daytime blood pressure and is associated with greater reactivity to public speaking. *Journal of Hypertension*, 21:545–553.
- Palatini, P., Julius, S. (2004). Elevated heart rate: a major risk factor for cardiovascular disease. *Clinical and experimental hypertension*, 26, 637-644.
- Palatini, P., Benetos, A., Julius, S. (2006). Impact of increased heart rate on clinical outcomes in hypertension: implications for antihypertensive drug therapy. Current opinion. *Drugs*, 66, 133-144.
- Parati, G.F., Pomidossi, G., Casadei, R., Rasogli, A., Groppelli, A., Cesana, B., Mancia, G. (1988). Comparison of the cardiovascular effects of different laboratory stressor and their relationship with blood pressure variability. *Journal of Hypertension*, 6, 481-488.
- Pennisi, P., Sarlo, M. (1998). *Indici Elettrofisiologici in Psicologia*. CLEUP Editrice: Padova.
- Perini, G., Zara, M., Cipriani, M., Carraio, C., Preti, A., Gava, F., Coghi, P., Peserico, A. (1994). Imipramine in alopecia areata. A double-blind, placebo-controlled study. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 61, 195-198.
- Perkins, K.A., Dubbert, P.M., Martin, J.E., Faulstich, M.E., Harris, J.K. (1986). Cardiovascular reactivity to psychological stress in aerobically trained versus untrained mild hypertensives and normotensives. *Health Psychology*, 5 (4), 407-421.
- Quigley, K.S., Berntson, G.G. (1990). Autonomic origins of cardiac responses to nonsignal stimuli in the rat. *Behavioral Neuroscience*, 104, 751-762.
- Radloff, L.S. (1977). The CES-D Scale. *Applied Psychological Measurement*, 1, 383-401.
- Ramsay, L.E., Williams, B., Johnston, G.D., MacGregor, G.A., Poston, L., Potter, J.F., Poulter, N.R., Russell, G. (1999). Guidelines for management of hypertension: report of the third working party of the British Hypertension Society. *Journal of Human Hypertension* 13, 569–592.
- Rau, H., (1989). Beispiele kardiovaskular-zentralnervöser Interaktionen. Peter Lang, Frankfurt.

- Redman, R., Schwartz, J.E., Schnall, P.L., Landbergis, P.A., Pieper, C., Gerin, W., Pickering, T.G. (2001). Psychological variables in hypertension: relationship to casual or ambulatory blood pressure in men. *Psychosomatic Medicine*, 63, 19-31.
- Roberts R.J., Weerts T.C. (1982). Cardiovascular responding during anger and fear imagery. *Psychological reports*, 50, 219-230
- Rockstroh, B., Dworkin, B.R., Lutzenberger, W., Ernst, M., Elbert T, Birbaumer, N. (1988). The Influence of baroreceptor activation on pain perception. In: Elbert, T., Langosch, W., Steptoe, A., Vaitl, D. (eds.). *Behavioral medicine in cardiovascular disorders*. Chichester: John Wiley and Sons.
- Rutledge, T., Linden, W., Paul, D. (2001). The stability of cardiovascular reactivity: effects of task-type and family history over a 3-year interval. *International Journal of Behavioral Medicine*, 8, 293-303.
- Rutledge, T., Hogan, B.E. (2002). A quantitative review of prospective evidence linking psychological factors with hypertension development. *Psychosomatic Medicine*, 64, 758-766.
- Saab, P.G. (1989). Cardiovascular and neuroendocrine responses to challenge in males and females. In Schneiderman, S.M., Weiss, S.M., Kauffmann, P.G. *Handbook of Research Methods in Cardiovascular Behavioral Medicine*. New York, Plenum Press.
- Saab P.J., Llabre M.M., Frame C.A., Reinejke L.J., Fins A.I., Mc Calla J., Gieply C.K., Scheiderman N. (1992) Miocardial and peripheral vascular responses to behavioral challenges and their stability. *Psychophysiology*; 29: 384-397.
- Sacks, F.M., Svetkey, L.P., Vollmer, W.M., Appel, L.J., Bray, G.A., Harsha, D., Obarzanek, E., Conlin, P.R., Miller, E.R. III, Simons-Morton, D.G., Karanja, N., Lin, P.H., For the DASH-Sodium Collaborative Group (2001). Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the dietary approaches to stop hypertension (DASH) Diet. *The New England Journal of Medicine*. 344(1) 3-10.
- Samani, N.J. (2003) Genome scans for hypertension and blood pressure regulation. *American Journal of Hypertension* 16, 167-171.
- Sarlo M., Palomba D., Buodo G., Minghetti R., Stegagno L. (2005). Blood pressure changes highlight gender differences in emotional reactivity to arousing pictures. *Biological Psychology*, 70,188-196.
- Schnall, P.L., Schwartz, J.E., Landsbergis, P.A., Warren, K., Pickering, T.G. (1998). A longitudinal study of job strain and ambulatory blood pressure: results from a three-year follow-up. *Psychosomatic Medicine*, 60, 697-706.
- Schneiderman, N., Weiss, S.M., Kauffmann, P.G. (1989). *Handbook of research methods in cardiovascular bahavioral medicine*. Plenum Press New York.

- Schneiderman, N., McCabe, P.M. (1989). Psychophysiological strategies in laboratory research. In Schneiderman, N., Weiss, S.M., Kauffmann, P.G. (Eds.). *Handbook of research methods in cardiovascular behavioral medicine*. Plenum Press New York
- Schneirla, T. (1959). An evolutionary and developmental theory of biphasic processes underlying approach and withdrawal. In Jones, M. (eds.) *Nebraska Symposium on Motivation*. Lincoln, University of Nebraska Press.
- Schulz, R., Beach, S.R. (1999). Caregiving as a risk factor for mortality: the caregiver health effects study. *JAMA* 1999;282:2215-9.
- Schum, J.L., Jorgense, R.S., Verhaeghen, P., Sauro, M., Thibodeau, R. (2003) Trait anger, anger expression, and ambulatory blood pressure: a meta-analytic review. *Journal of Behavioral Medicine*, 26 (5), 395-415.
- Schwartz G.E., Weinberger D.A., Singer J.A. (1981). Cardiovascular differentiation of happiness, sadness, anger and fear following imagery and exercise. *Psychosomatic Medicine*, 43, 343-364
- Schwartz, P.J., LaRovere, M.T., Vanoli, E. (1992). Autonomic nervous system and sudden death. *Circulation*, 85 (suppl 1):77-91.
- Schwartz, A.R., Gerin, W., Davidson, K.W., Pickering, T.G., Brosschot, J.F., Thayer, J.F., Christenfeld, N., Linden, W. (2003). Toward a causal model of cardiovascular responses to stress and the development of cardiovascular disease. *Psychosomatic Medicine*. 65, 22-35.
- Sherwood, A., Dolan, C.A., Light, K.C. (1990). Hemodynamics of blood pressure responses during active and passive coping. *Psychophysiology*, 27, 656-668.
- Sherwood A., Turner J.R. (1995). Hemodynamic responses during psychological stress: implications for studying disease processes. *International Journal of Behavioral Medicine*, 2, 193-218
- Shiffrin, E.L. (2004). Remodeling of resistance arteries in essential hypertension and effects of antihypertensive treatment. *American Journal of Hypertension*, 17, 1192-2000.
- Shinn, E.H., Carlos Poston, W.S., Kimball, K.T., St.Jeor, S.T., Foreyt, J.P. (2001). Blood pressure and symptoms of depression and anxiety: a prospective study. *American Journal of Hypertension*, 14, 660-664)
- Sinha R, Lovallo W.R., Parsons O.A. (1992). Cardiovascular differentiation of emotion. *Psychosomatic Medicine*, 54, 422-435.

- Smith, T.W., and Christensen, A. J. (1992). Cardiovascular reactivity and interpersonal relations: psychosomatic processes in social context. *Journal of Social and Clinical Psychology* 11: 279–301.
- Sokolov, E.N. (1963). *Perception and the conditioned reflex*. Oxford, U.K.: Pergamon.
- Sokolov E.N., Cacioppo J.T. (1997). Orienting and defense reflexes: vector coding the cardiac response, in P.J. Lang, R.F. Simons (eds.), *Attention and orienting: sensory and motivational processes*. Mahwah: Lawrence Earl Baum Associates.
- Spielberger, C.D. (1983). *Manual for the state-trait anxiety inventory (STAI)*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press.
- Spielberger, C.D., Johnson E.H., Russel F.S., Crane, R., Jacobs, G.A., Worden, T.J. (1985). The experience and expression of anger: construction and validation of an anger expression scale. In: Chesney, M.A., Rosenmann, R.H. (a cura di). *Anger and hostility in cardiovascular and behavioral disorders*. Hemisphere, Washington D.C.
- Stefanick, M.L., Mackey, S., Sheehan, N., Ellsworth, N., Haskell, W.L., Wood, P.D. (1998). Effects of diet and exercise in men and postmenopausal women with low levels of HDL cholesterol and high levels of LDL cholesterol. *The New England Journal of Medicine*. 339 (1), 12-20.
- Steptoe, A. (1981). *Psychophysiological factors in cardiovascular disorders*. Academic Press, London.
- Steptoe A, Melville D, Ross A (1984): Behavioral response demands, cardiovascular reactivity and essential hypertension. *Psychosomatic Medicine*; 46: 33–48.
- Stevens, V. J., Obarzanek, E., Cook N. R., Lee I.M., Appel L. J., Smith West D., Milas N.C., Mattfeldt-Beman, M., Belden, L., Bragg, C., Millstone, M., Raczynski, J., Brewer, A., Singh, B., Cohen, J., for the Trials of Hypertension Prevention Research Group (2001). Long-term weight loss and changes in blood pressure: results of the trials of hypertension prevention, phase II. *Annals of Internal Medicine*, 134 1-11.
- Strawn, W.B., Bonjers, G., Kaplan, J.R., Manuck, S.B., Schwenke, D.C., Hansson, G.K., Shively, C.A., Clarkson, T.B. (1991). Endothelial dysfunction in response to psychosocial stress in monkeys. *Circulation research*, 68, 1270-1279.
- Stroop, J.R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, 18, 643-662.
- Suls, J., Wan, C.K., Costa, P.T. (1995). Relationship of trait anger to resting blood pressure: a meta-analysis. *Health Psychology*, 14, 444-456.
- Tomson, J., Lip, G.Y.H. (2005). Blood pressure demographics: nature or nurture... Genes or environment? *BMC Medicine*, 3:3.

- Tousoulis, D., Tsarpalis, K., Cokkinos, D., Stefanadis, C. (2007). Effects of insulin resistance on endothelial function: possible mechanisms and clinical implications. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, in press.
- Van Doornen, L.J.P., Van Blokkland, R.W. (1992). The relationship between cardiovascular and catecholamine reactions to laboratory and real-life stress. *Psychophysiology*, 29, 173-181.
- Vila, J., Guerra, P., Munoz, M.A., Vico, C., Viedma-del Jesus, M.I., Delgado, L.C., Perakakis, P., Kley, E., Mata, J.L., Rodriguez, S. (2007). Cardiac defense: from attention to action. *International Journal of Psychophysiology*, 66, 169-182
- Vrana S.R., Lang P.J. (1990). Fear imagery and the startle probe reflex. *Journal of Abnormal Psychology*, 99, 189-197.
- Vrana, S. R., Spence, E. L., & Lang, P. J. (1988). The startle probe response: A new measure of emotion? *Journal of Abnormal Psychology*, 97, 487-491.
- Vural, M., Şatiroğlu, Ö., Akbaş, Göksel, I., Karabay, Ö. (2007). Association between depression and anxiety symptoms and major atherosclerosis risk factors in patients with chest pain. *Tohoku Journal of Experimental Medicine*. 212, 169-175.
- Weiss, S. M., (1986) Introduction and overview. In: Matthews, K. A., Weiss, S. M., Detre, T., Dembroski, T. M., Falkner, B., Manuck, S. B., Williams, R. B. Jr, *Handbook of Stress, Reactivity, & Cardiovascular Disease*, Wiley-Interscience, pp. 1-7.
- Whelton, P.K., He, J., Appel, L.J., Cutler, J.A., Havas, S., Kotchen, T.A., Roccella, E.J., Stout, R., Vallbona, C., Winston, M.C., Karimbakas, J. (2002). Primary prevention of hypertension: clinical and public health advisory from the national high blood pressure education program. *JAMA*, 288, 1882-1888.
- Whitworth, J.A., Kelly, J.J., Brown, M.A., Williamson, P.M., Lawson, J.A. (1997). Glucocorticoids and hypertension in man. *Clinical and Experimental Hypertension Part A Theory and Practice*, 19, 871-884
- Wilhelmssen, I. (2005). Biological sensitisation and psychological amplification: Gateways to subjective health complaints and somatoform disorders. *Psychoneuroendocrinology*, 30, 990- 995.
- Williams, S.S. (2007). Advances in genetic hypertension. *Current Opinion in Pediatrics* 19, 192-198.
- Wilson, J.D., Foster, D.W. (1992). *Williams textbook of endocrinology*. Philadelphia, Saunders.
- Wolf, S., Wolff, H.G. (1951). A summary of experimental evidence relating life stress to the pathogenesis of essential hypertension in man. In Bell, E.T. (Ed.), *Hypertension: A Symposium*. University of Minnesota Press, Minneapolis, 288-322.

- Wolf, S. (1955). *Life stress and essential hypertension: a study of circulatory adjustment in man*. Williams and Wilkins.
- Wong, T.J.; Klein, R., Sharrett, A.R., Duncan, B.B., Couper, D.J., Tielsch, J.M., Klein, B.E., Hubbard, L.D. (2002). Retinal arteriolar narrowing and risk of coronary heart disease in men and women. The atherosclerosis risk in communities study. *JAMA*. 287, 1153-1159.
- Wong, T.Y., Mitchell, P. (2004). Hypertensive retinopathy. *New England Journal of Medicine*. 351-2310-2317.
- World Health Organization, International Society of Hypertension Guidelines Subcommittee (1999). 1999 World Health Organization -International Society of Hypertension Guidelines for the management of hypertension. *Journal of Hypertension*, 17(2), 151-183.
- World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group (2003). 2003 World Health Organization (WHO)/ International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *Journal of Hypertension*, 21, 1983-1992.
- Xin, X., He, J., Frontini, M.G., Ogden, L.G., Motsamai, O.I., Whelton, P.K. (2001). Effects of alcohol reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 38 (5) 1112-1117.
- Yan, L.L., Liu, K., Matthews, K.A., Daviglius, M.L., Ferguson, T.F., Kiefe, C.I. (2003). Psychosocial factors and risk of hypertension: coronary artery risk development in young adults (CARDIA) study. *JAMA*, 290, 2138-2148.
- Zamir, N., Schuber, E. (1980). Hypertension-induced analgesia: changes in pain sensitivity in experimental hypertensive rats. *Brain Research*. 160, 170-173.
- Zeman, R.J., Ludemann, R., Easton, T.G.(1988). Slow to fast alterations in skeletal muscle fibers caused by clenbuterol, a beta-2-receptor agonist. *American Journal of Physiology*, 254:E726-E732.