- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.225 Wed, 02 Jul 2025, 02:22:06

Stress psicologico e morte improvvisa

Carlo Pignalberi, Renato Ricci, Massimo Santini

Dipartimento di Cardiologia, Azienda Ospedaliera San Filippo Neri, Roma

Key words:
Arrhythmias, ventricular; Stress; Sudden cardiac death.

Recent studies provide relevant evidence that psychological stress significantly influences the pathogenesis of sudden cardiac death. Psychological stress expresses a situation of imbalance, derived from a real or perceived disparity between environmental demands and the individual's ability to cope with these demands. A situation of psychological stress may include different components: personality factors and character traits, anxiety and depression, social isolation and acute or chronic adverse life events. In particular, it has been documented that a sudden extremely hard event, such as an earthquake or a war strike, can significantly increase the incidence of sudden death. Nevertheless, each one of these factors, if not present, can balance a partially unfavorable situation; this overview suggests a multifactorial situation where almost all elements are present and in which the relative influence of each one varies according to the individual examined. Sudden death occurs when a transient disruption (such as acute myocardial ischemia, platelet activation or neuroendocrine variations), occurring in a patient with a diseased myocardium (such as one with a post-necrotic scar or hypertrophy), triggers a malignant arrhythmia. Psychological stress acts at both levels: by means of a "chronic" action it contributes to create the myocardial background, while by means of an acute action it can create the transient trigger precipitating sudden death. In the chronic action two possible mechanisms can be detected: the first is a direct interaction, which contributes to cause a hypertension status or to exacerbate coronary atherosclerosis consequent to endothelial dysfunction; the second one acts through adverse health behaviors, such as a poor diet, alcohol consumption or smoking. In case of acute psychological stress, the mechanisms involved are mainly the ability to trigger myocardial ischemia, to promote arrhythmogenesis, to stimulate platelet function, and to increase blood viscosity. Finally, some individuals have a sympathetic nervous system hyperresponsitivity, manifesting as exaggerated heart rate and blood pressure responses which result in accelerated atherosclerosis.

(Ital Heart J Suppl 2002; 3 (10): 1011-1021)

© 2002 CEPI Srl

Ricevuto il 26 marzo 2002; nuova stesura il 26 luglio 2002; accettato il 5 agosto 2002.

Per la corrispondenza:

Dr. Carlo Pignalberi

Dipartimento di Cardiologia
Azienda Ospedaliera San Filippo Neri
Via Martinotti, 20
00135 Roma
E-mail: c.pignalberi@libero.it

Con l'espressione "morte improvvisa" (MI) si vuole indicare la morte cardiaca, che si manifesta con perdita improvvisa di coscienza e sopravviene entro 1 ora dall'inizio dei sintomi[1]. Naturalmente il termine di 1 ora si riferisce all'evento finale, che porta all'innesco ed al mantenimento di un'aritmia ventricolare maligna, la quale, però, si innesta su un substrato fisiopatologico favorente l'insorgenza dell'aritmia stessa.

Le dimensioni di questa patologia consistono, negli Stati Uniti, in circa 300 000 casi per anno[2]. Tuttavia, una stima attendibile dell'incidenza di MI risulta difficoltosa per varie cause: innanzitutto per la difficoltà ad accertare se l'evento cardiaco improvviso sia la causa della morte, quindi per i casi di morte in assenza di testimoni, che possano riferire sui sintomi e sulla loro tempistica ed infine per i casi di morte durante la notte. La distribuzione dell'incidenza di MI segue un andamento circadiano. La massima incidenza, durante le ore del giorno, è stata registrata tra le ore 9.00 e le ore 11.00, con un secondo, più modesto picco nel pomeriggio[3,4], facendo emergere una significativa correlazione con il risveglio, così come è stato rilevato anche per l'insorgenza di infarto miocardico acuto[5,6]; analogamente, nel corso dell'anno, il maggior numero di casi è stato registrato durante la prima settimana del mese[7] e durante i mesi invernali[8].

Riguardo alla distribuzione nella popolazione, si è visto che la massima incidenza può essere evidenziata in due fasce di età: tra la nascita ed i 6 mesi e tra i 45 ed i 75 anni; nei bambini risultano numerosi, infatti, i casi di "sudden infant death syndrome", mentre, tra gli adulti, si nota una maggiore incidenza di cardiopatia ischemica. Il fattore genetico, inoltre, interessa quella fascia di popolazione colpita o con familiarità per patologie come la sindrome del QT lungo, la cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva, la cardiomiopatia dilatativa, la sindrome di Brugada[9,10]. Infine si è rilevata una maggiore incidenza, in relazione al sesso e alla razza, nei maschi[11] e negli individui di colore[12].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.225 Wed, 02 Jul 2025, 02:22:06

Vista l'entità del problema, si è pertanto focalizzata l'attenzione sui fattori di rischio, che possono far precipitare una situazione precaria e portare alla MI. Quelli che sono stati riconosciuti all'origine della MI, sono per la maggior parte i medesimi della cardiopatia ischemica. La ragione di ciò risiede in due elementi: innanzitutto la cardiopatia ischemica risulta alla base dell'80% delle MI e poi i fattori di rischio coronarici sono facilmente identificabili, in quanto tendono ad essere continuativamente presenti; spesso, però, all'origine della MI sono riscontrabili eventi fisiopatologici dinamici, che si manifestano in maniera transitoria[13]. Secondo quest'ottica, i fattori di rischio organici, che sono causa di aterosclerosi, sono implicati anche nella MI, pertanto, lo stile di vita, l'attività fisica, il fumo di sigaretta, l'obesità, l'ipertensione arteriosa, rivestono un ruolo determinante. Essi, tuttavia, non riescono a giustificare la maggior parte degli eventi. Ormai da diversi anni è stato individuato un nuovo fattore di rischio che ha acquisito un ruolo da protagonista sia nella fase preliminare, cioè nella preparazione del substrato fisiopatologico, che nel momento dell'induzione dell'aritmia fatale: lo stress psicologico. Scopo della nostra dissertazione consiste nell'individuare, dopo aver delineato i substrati fisiopatologici alla base di ogni MI, le peculiarità di questo nuovo fattore di rischio, le caratteristiche degli individui che ne sono portatori ed i meccanismi attraverso i quali esso inizialmente contribuisce alla creazione dei suddetti substrati e, successivamente, agisce da elemento scatenante per il precipitare dell'evento.

Fisiopatologia della morte improvvisa

La cardiopatia ischemica risulta alla base di circa l'80% dei casi di MI. Tale evento, infatti, si presenta come prima manifestazione di cardiopatia ischemica nel 20-25% dei casi[2,14] ed un pregresso infarto miocardico acuto può essere documentato in più del 75% dei pazienti morti improvvisamente. Una disfunzione dell'attività contrattile del ventricolo sinistro rappresenta il più significativo predittore di rischio per i pazienti con pregresso infarto miocardico e l'intervallo di maggior pericolo risulta per valori di frazione di eiezione compresi tra 30 e 40%[15]. Se a tale quadro si associa la presenza di una significativa attività ectopica ventricolare, il rischio risulta ulteriormente aumentato[16]. Tuttavia, per avere un panorama completo delle condizioni che possono condurre alla MI, occorre soffermarsi su altre cause. Innanzitutto, malformazioni coronariche congenite, come l'origine anomala della coronaria sinistra dall'arteria polmonare[17], l'origine dell'arteria coronaria sinistra dal seno di Valsalva destro o dal non coronarico[18] o l'origine dell'arteria coronaria destra dal seno di Valsalva sinistro[19], sono state tutte riconosciute responsabili di MI durante studi autoptici.

L'ipertrofia ventricolare sinistra risulta un importante fattore di rischio indipendente per MI[19] e può fornire un contributo fisiologico ai meccanismi responsabili dell'insorgenza di aritmie letali[20]. L'ipertrofia può avere un'origine multipla e tra le sue cause annovera patologie come l'ipertensione arteriosa, varie valvulopatie, la cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva o non ostruttiva, l'ipertensione polmonare primitiva. In particolare, la cardiomiopatia ipertrofica risulta significativamente associata alla MI per le modificazioni cellulari presenti nel substrato miocardico e la principale causa di MI negli atleti di età < 35 anni[18]. Ugualmente alta appare l'incidenza di MI nei pazienti colpiti da cardiomiopatia dilatativa, in cui circa il 47% delle morti sono improvvise ed il rischio appare proporzionalmente aumentato con il progressivo deterioramento della funzione contrattile del ventricolo sinistro[21]. Nei suddetti pazienti tutti gli episodi di insufficienza cardiaca acuta possono sfociare nella MI, se non corretti da un tempestivo intervento; la causa di tali eventi può essere rintracciata o nell'insufficienza cardiaca stessa o nell'insorgenza di aritmie legate allo stiramento delle fibre miocardiche e al difetto di conduzione intramiocardica, concomitante ad una destabilizzazione degli equilibri neuroumorali. Occorre anche ricordare la pletora di patologie infiammatorie, infiltrative, neoplastiche e degenerative che coinvolgono il miocardio. Molte forme di miocarditi virali acute, associate a disfunzione ventricolare sinistra, sono spesso all'origine di aritmie maligne; bisogna tuttavia sottolineare che l'insorgenza di tali aritmie può manifestarsi anche in assenza di disfunzione ventricolare sinistra[22]. L'interessamento miocardico da malattie del collagene, da tumori, da malattie granulomatose croniche, da malattie infiltrative, così come una particolare patologia degenerativa miocardica, la displasia aritmogena del ventricolo destro, possono portare in molti casi alla MI, visto il frequente riscontro di aritmie ventricolari, specialmente tachicardia ventricolare ricorrente[23]. Infine, occorre ricordare la sindrome del QT lungo che, sia nella forma congenita che acquisita, presenta un'alta incidenza di aritmie letali, spesso associate ad influenze neurologiche[24].

Stress emozionale e sue componenti

Da più di 50 anni molti ricercatori clinici hanno compreso l'importanza dei fattori psicosociali nella patogenesi di malattie del fisico. Nel 1940 teorici della psicosomatica hanno formulato l'ipotesi che patologie come l'ipertensione e l'asma fossero legate a dei conflitti interni. Sebbene oggi non si seguano più tali teorie, nelle ultime due decadi è stata prodotta una messe di letteratura scientifica che testimonia indubitabilmente un legame di causa-effetto tra stress psicologico e cardiopatia ischemica. Più difficile è risultato dimostrare il legame tra stress e MI, innanzitutto per la minor incidenza della patologia e poi per l'ovvia impossibilità di valutare *a posteriori* la psiche dei soggetti colpiti

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.225 Wed, 02 Jul 2025, 02:22:06

dalla patologia stessa. Attualmente, comunque, sfruttando i dati ottenuti da grandi catastrofi come terremoti o guerre, possiamo anche qui affermare l'esistenza di un legame tra stress e MI[25-29]. Il nostro obiettivo, quindi, consiste nell'individuare i vari elementi che portano uno specifico individuo a subire gli effetti dello stress e soprattutto a capire come questo possa determinare, a livello organico, delle modificazioni tali da condurre ad un evento così drammatico come la MI.

Con il termine "stress" noi intendiamo uno stato di squilibrio derivato da una reale o percepita disparità tra le richieste dell'ambiente circostante e la personale capacità di sostenere tali richieste[30]. Quando infatti l'individuo è sottoposto ad una sollecitazione di grado eccessivamente elevato o per un periodo troppo prolungato, necessariamente le capacità di adattamento finiscono per essere sopraffatte, le energie sembrano dunque essere esaurite, le strategie di comportamento risultano inadeguate e si finisce per avere una persistente sensazione di tensione, che non è alleviata da alcunché ed allontana dalla condizione di benessere. In questo caso, però, si parla di "distress", indicando con tale termine l'aspetto soggettivo e penoso di una situazione di stress che persiste invariabilmente nel tempo. Molto calzante, a tal proposito, ci sembra la circonlocuzione usata dagli autori anglosassoni per esprimere tale condizione: "inability to cope", cioè "incapacità a farcela", tendente proprio a sottolineare questa situazione dell'individuo che, indipendentemente da ogni variabile, come la sua personalità, il supporto sociale, il modo di approcciare le vicissitudini della vita, si sente intrappolato, schiacciato in una morsa dalla quale non riesce a liberarsi. Nel termine "stress", allora, confluiscono tutta una serie di parametri di segno opposto che devono essere esaminati separatamente per dare a ciascuno di essi il giusto peso.

Personalità. La prima descrizione di una personalità che predisponesse l'individuo a patologie cardiovascolari, è stata effettuata intorno al 1959 da Friedman e Rosenman[31]. Essi notarono nei loro pazienti un insieme di comuni caratteristiche costituite da eccessiva competitività, forte ambizione, senso di fretta costante, diffusa ostilità e frequenti accessi di collera; coniarono, quindi, il concetto di "personalità di tipo A" (type A behavior pattern-TABP), contrapposto alla "personalità di tipo B" (type B behavior pattern-TBBP), caratterizzato dall'assenza delle suddette caratteristiche. Successivamente questi dati furono confermati dal Western Collaborative Group Study (WCGS)[32] e da altri autorevoli studi[33,34] e finalmente, nel 1981, il National Heart Lung and Blood Institute concluse che il TABP fosse un significativo fattore di rischio per cardiopatia ischemica e per MI. Tuttavia, in seguito, Ragland e Brand[35] smentirono quanto precedentemente affermato attraverso una rigorosa rianalisi del WCGS; pertanto, il TABP venne ridimensionato nella sua importanza. Attualmente, l'attenzione viene focalizzata su alcune particolari componenti del TABP, in particolare la rabbia, l'ostilità e il cinismo, che sembrano meglio correlarsi con la cardiopatia ischemica[36,37].

Ansia e depressione. L'insorgenza di marcata depressione si manifesta con un comportamento abulico e con la perdita di interesse per le attività quotidiane; pertanto, in questi pazienti, si notano modificazioni dell'appetito, disturbi del sonno, spossatezza, ritardo psicomotorio, difficoltà nella concentrazione. Recenti studi hanno documentato una relazione tra episodi di depressione maggiore ed incidenza di eventi cardiaci. In particolare, si può notare che la presenza di sintomi di depressione possa essere associata ad un aumentato rischio di eventi cardiaci, inoltre, è possibile rilevare una correlazione tra l'intensità della depressione e l'incidenza futura di eventi cardiaci[38,39]. Una specifica componente della depressione, la perdita di speranza, è stata correlata specificamente con la MI, sia in studi osservazionali[40,41], che in modelli animali[42], e con un più facile sviluppo di aterosclerosi carotidea[43]. Anche in relazione all'ansia, è stato dimostrato uno specifico rapporto con la MI[44,45]. Si è potuta apprezzare, anzi, una proporzionalità diretta tra livelli di ansia ed incidenza di MI[45,46].

Isolamento sociale. Sin dalla fine degli anni '70 sono stati eseguiti vari studi con lo scopo di valutare l'influenza dell'isolamento sociale sulla patologia cardiovascolare. I primi studi hanno focalizzato l'attenzione sull'aspetto quantitativo del supporto sociale, valutando il cosiddetto "social network" in base al numero di amici o di parenti e focalizzando l'attenzione sul rapporto ora con il partner, ora con altri componenti della società; successivamente, si è passati ad un'analisi qualitativa ed è questa la modalità di valutazione attualmente seguita. Abbiamo, oggi, una vasta messe di dati che ci permette di quantificare il rischio di cardiopatia ischemica, negli individui socialmente isolati, come aumentato, in media, di 2-3 volte[47-49]. In particolare ricordiamo due studi del 1992: nel primo[50] si è documentato, in pazienti postinfartuati con un ridotto supporto sociale, un incremento di 3 volte del rischio di eventi cardiaci; nel secondo[51], in cardiopatici non sposati e che non confidassero nella loro vita, si è avuto lo stesso incremento del rischio. Da tutti gli studi citati, si può evincere, comunque, che esiste una proporzionalità tra il livello di isolamento sociale e l'incidenza di eventi cardiaci. Infine, anche in studi su modelli animali, il supporto sociale è stato riconosciuto quale fattore protettivo per l'incidenza di aterosclerosi. In un importante studio[52], condotto su scimmie nutrite con una dieta simile, ma sottoposte a differenti livelli di isolamento sociale, si è visto come l'aterosclerosi fosse proporzionata all'entità di questa variabile.

È stato teorizzato che gli effetti positivi del supporto sociale si estrinsecassero in due direzioni: sia prevenendo l'insorgenza dello stress, dopo esposizione ad un

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.225 Wed, 02 Jul 2025, 02:22:06

evento stressante, sia facilitando la scomparsa di questo, dopo la percezione di un evento come stressante. In aggiunta, poi, al diretto conforto ed aiuto nella mediazione con gli eventi stressanti, un'adeguata rete di supporti sociali incoraggia cambiamenti nello stile di vita, in modo da seguire comportamenti salutari.

Eventi della vita. L'ambiente circostante rappresenta una variabile di indubbia e rilevante importanza. La vecchia "mente emozionale" si è evoluta milioni di anni fa per gestire delle situazioni di pericolo che accadevano di rado e che richiedevano un'adeguata risposta fisica: la reazione "fight or flight". La vita moderna ci pone di fronte a delle situazioni che si presentano pressoché quotidianamente e di rado richiedono una reazione fisica. La risposta neuroumorale che si realizza, quindi, quando i meccanismi neocorticali falliscono, risulta per la maggior parte dei casi inadeguata. Quando, allora, una tensione emozionale non può essere fatta seguire dall'azione, viene frequentemente trasformata in un'irritazione profonda, in risentimento o frustrazione, producendo un dilungarsi di quei meccanismi neuroumorali della vita primitiva, che però, adesso, risultano inadeguati e alla lunga si rivelano dannosi. Eventi maggiori della vita, quindi, come il cambio di residenza, incrementano il rischio di patologie cardiache. Anche fattori socioeconomici risultano rilevanti: il loro peggioramento determina un incremento dell'incidenza di molte patologie. Il lavoro, tuttavia, appare il maggior determinante dello stress cronico: pericolo od eccessivo rumore, ma soprattutto fretta nei risultati, alta responsabilità, superiori poco protettivi e sovraccarico di lavoro, sono stati associati ad aumentato rischio di ipertensione, infarto miocardico acuto e MI[53]. Più specificamente, è stato definito un modello di lavoro caratterizzato da elevate richieste, ma basso potere decisionale: uno studio prospettico ha dimostrato, in questo caso, un incremento di 4 volte nel rischio di morte cardiaca[54,55]. Un altro modello di lavoro, associato a maggiore incidenza di eventi cardiaci[56] ed a progressione dell'aterosclerosi carotidea[57], è stato descritto come caratterizzato da elevate richieste e bassa retribuzione. Al contrario Mackenbach et al.[58] suggeriscono che la riduzione dei fattori di rischio ambientali nei gruppi socioeconomicamente depressi sia un elemento basilare della prevenzione degli eventi cardiovascolari.

Oltre a tali forme di stress, che sono state definite come "croniche", esistono anche delle situazioni di stress definite come "subacute", in cui si verifica una massiccia concentrazione di eventi stressanti per la durata di mesi. Si è visto, infatti, in vari studi[59,60], che si verifica un significativo aumento dell'incidenza di infarto miocardico acuto e MI in soggetti sottoposti ad eventi stressanti nei 6 mesi precedenti l'evento acuto.

Infine, abbiamo una vasta messe di dati[27,29,61] che ci documenta come un evento "acuto" di particolare intensità, che viene percepito come minaccioso per la vita, determini un aumento significativo nell'incidenza di MI. Oltre a casi aneddotici in cui l'improvvisa perdita del partner abbia provocato una transitoria compromissione della funzione coronarica[62,63], ricordiamo due eventi improvvisi, che hanno interessato migliaia di persone determinando un massiccio incremento dell'incidenza di MI. Il 17 gennaio 1994, alle ore 4.31, l'area della città di Los Angeles è stata interessata da un violento terremoto. In quel giorno si è avuto un significativo aumento dei casi di MI (n = 24), rispetto a quelli della settimana precedente o dello stesso giorno di 2 anni prima (in media n = 4.7). Nei giorni successivi, invece, si è registrato un decremento dei casi di MI (in media n = 2.7), dimostrando come l'evento stressante acuto abbia fatto precipitare quei casi di pazienti a rischio e quindi abbia in un certo qual modo "anticipato" quei casi di MI che si sarebbero verificati successivamente[25,26]. Un'analoga conclusione può essere tratta considerando l'incremento dei casi di MI in Israele, il primo giorno dell'attacco missilistico da parte dell'Iraq durante la guerra del Golfo, nel gennaio 1991[28].

L'odierna concezione dell'influenza dello stress nel provocare la malattia fisica non fa più riferimento ad un modello lineare, secondo il quale quanto maggiore è lo stress accumulato, o quanto più grande è la gravità di un evento traumatico, tanto maggiore sarà l'impatto sull'organismo. Nell'ambito di una revisione delle teorie della percezione, per cui questa è stata definita un fenomeno "attivo e costruttivo", si è manifestata la necessità, soprattutto in ambito cognitivista, di prendere in considerazione la valutazione soggettiva dell'evento stressante o "appraisal" cognitivo. Si tratta di un processo altamente individualizzato e costruttivo. Esso dipende da tutta una serie di variabili personali, che forse solo negli ultimi 20-30 anni si sono cominciate ad evidenziare ed a studiare. Facciamo alcuni esempi.

Il vissuto di padronanza degli eventi, o "locus of control" fa riferimento all'aspettativa nei confronti della propria capacità di influenzare gli eventi, per questo una persona con un "locus of control" interno, di fronte ad ogni evento, anche il più traumatico, si sentirà capace di farvi fronte e di influenzarlo con le proprie forze nella direzione desiderata; mentre al contrario, una persona con "locus of control" esterno percepirà gli eventi della sua vita come indipendenti dalla propria volontà, e dunque si percepirà in balia del destino, o del fato, o di forze esterne che agiscono al di sopra di lui.

Dello stesso genere è il costrutto della "hardiness" (ardimento, capacità di resistenza). Anche qui si tratta di una variabile individuale in grado di influenzare la percezione stessa degli eventi. La sensazione di avere uno scarso controllo sugli avvenimenti della propria vita, la preoccupazione, che può arrivare fino ad un vissuto di angoscia, nei confronti del cambiamento, e la riluttanza ad impegnarsi in qualsiasi attività, definiscono una situazione di "bassa hardiness", cioè di mancanza di capacità di resistenza nei confronti degli eventi della vita che, come un lutto o la perdita del lavoro, obbligano l'individuo ad un cambiamento e alla ricerca di nuo-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.225 Wed, 02 Jul 2025, 02:22:06

ve soluzioni. È chiaro che le caratteristiche opposte alle precedenti (capacità di impegnarsi in attività, sensazione di esser capaci di influenzare gli avvenimenti della propria vita, percezione positiva del cambiamento come fonte di stimoli e di novità piuttosto che di preoccupazione), che definiscono una situazione di "alta capacità di resistenza" o "hardiness", saranno altamente funzionali e adattive nella gestione di eventi stressanti, riducendone l'impatto sull'organismo.

Il costrutto della "hardiness" è molto interessante perché illustra l'importanza che hanno per l'individuo le modalità di "coping" acquisite in precedenza all'evento stressante. Con tale termine, derivato dall'inglese "to cope" (gestire), ci si riferisce ai processi di adattamento, che ogni individuo mette in atto per minimizzare e tollerare l'attrito che si crea nel rapporto tra sé stesso e l'ambiente circostante. È possibile, dunque, individuare varie tecniche di adattamento che possono essere più o meno efficaci nel preservare lo stato di salute. Queste sono state sintetizzate in due opposti modelli comportamentali: inibizione o repressione dell'espressione emozionale ed esplicazione all'esterno della reazione interna. Secondo la formulazione di Lazarus e Folkman[30], il "coping" può essere finalizzato, in positivo, alla soluzione dei problemi, ed è in questo caso adattivo; oppure può essere, in negativo, finalizzato al controllo e all'evitamento delle emozioni che passano in primo piano ad occupare il campo cognitivo del soggetto. Vediamo allora che, nella situazione che abbiamo definito di "alta hardiness", abbiamo un esempio di "coping" positivo o trasformativo (finalizzato a trasformare la situazione negativa stressante), mentre nella situazione definita di "bassa hardiness" abbiamo un esempio di "coping" finalizzato all'evitamento del problema, dove è importante per il soggetto soprattutto il controllo e l'evitamento delle emozioni.

A conclusione di questa ampia pagina dedicata alla descrizione degli aspetti dello stress psicologico, vorremmo sottolineare come questi non siano degli elementi indipendenti e slegati tra di loro, che si manifestano singolarmente in individui differenti, ma appare ragionevole pensare ad una sorta di mosaico in cui siano presenti tutti o quasi i vari elementi, che, però, acquistano un peso relativo differente in individui diversi. Si comprende, quindi, come il problema sia variamente sfaccettato ed inerisca a molteplici aspetti. Abbiamo, perciò, condotto uno studio che cercasse di valutare tutti gli aspetti sopradescritti nella loro globalità[60]. Se da una parte, infatti, il pericolo inizia quando gli "stressors" si fanno eccessivi, dall'altra è fondamentale anche il modo in cui essi vengano interpretati; infatti gli individui variano molto nel "sentire" quali condizioni siano stressanti per loro, e proprio la misura di questo "sentire" si dimostra più adeguata nella valutazione degli eventi trascorsi. In realtà, i diversi eventi accadono ad un individuo, che li permea di significati personali e che si batte per controllarli e vincerli; questi processi di mediazione psicologica sono fondamentali nell'esperienza di stress e fanno capire perché ciò che è stressante per uno non lo sia necessariamente per un altro. Diviene quindi fondamentale la "valutazione", cioè l'insieme dei procedimenti mediante i quali si dà un significato soggettivo ad un determinato evento: è la sensazione che qualcosa di importante sia messa in pericolo, ma anche la stima dei mezzi disponibili per affrontare e attenuare tale pericolo.

Azione dello stress sui meccanismi neuroumorali

Per l'insorgenza della MI sono necessari dei presupposti che possono essere così schematizzati: un substrato miocardico alterato su cui riesce a mantenersi un'aritmia fatale, che sia innescata da una perturbazione transitoria. L'alterazione miocardica può essere costituita da una cicatrice postnecrotica, dall'ipertrofia miocardica, da un disordine o da una disfunzione dei miociti. Le perturbazioni, invece, possono essere costituite da un'ischemia miocardica transitoria, da una disfunzione del sistema autonomico, da un'attivazione piastrinica, dall'anomala presenza di fattori metabolici sistemici, intra od extracellulari, da disturbi dei canali ionici, da alterazioni nella propagazione del fronte d'onda. Lo stress psicologico agisce a tutti i livelli e su tutti gli elementi di queste componenti, contribuendo alla formazione del substrato alterato o costituendo l'elemento scatenante della catena. Sono riconoscibili due possibili meccanismi: un'azione diretta tramite diversi fattori psicofisiologici che vanno ad alterare i vari equilibri organici ed un effetto mediato dall'alterazione delle abitudini e dei comportamenti. È pertanto possibile distinguere un'azione che definiremo "cronica", la quale contribuisce alla formazione del substrato miocardico alterato ed un'azione "acuta", che agisce da elemento precipitante la MI. Esamineremo quindi separatamente i due meccanismi d'azione.

Meccanismi "cronici" dello stress psicologico. Come già accennato precedentemente, alcuni elementi dello stress psicologico, in particolare la depressione, l'ansia e l'isolamento sociale, sono spesso associati ad uno stile di vita e comportamenti poco salutari, come il fumo, l'obesità, l'alcolismo ed una ridotta precisione nel seguire le prescrizioni terapeutiche[64]. Ciò porta ad un'accelerazione di quei processi di degenerazione che sono alla base delle maggiori patologie cardiache, attraverso un potenziamento dei fattori di rischio tradizionali.

L'ipertensione arteriosa è una patologia ed anche un fattore di rischio coronarico di natura multifattoriale: alla sua origine è, infatti, possibile rintracciare una predisposizione genetica, un adattamento strutturale del cuore e dei vasi, ma anche fattori ambientali, che producono influenze psicoemozionali ad azione diretta o tramite comportamenti a rischio, come un'eccessiva assunzione di sale[65]. L'ipertrofia ventricolare, che discende da un elevato regime pressorio, è stata riconosciuta,

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.225 Wed, 02 Jul 2025, 02:22:06

nello studio Framingham, associata ad un incremento di almeno 6 volte nell'incidenza di MI. L'ipertrofia, infatti, causa delle alterazioni delle proprietà elettrofisiologiche delle cellule muscolari, consistenti in un prolungamento della durata del potenziale d'azione, in una riduzione della permeabilità al potassio[66] e in un rallentamento della corrente in entrata del calcio. Il miocardio ipertrofico, inoltre, risulta maggiormente predisposto allo sviluppo di postpotenziali precoci, che possono essere importanti elementi scatenanti per lo sviluppo di tachiaritmie.

L'aterosclerosi, alla base di eventi ischemici acuti, risulta significativamente incrementata dallo stress. Alla base del processo possiamo riconoscere una disfunzione endoteliale che risulta causata da elevati livelli di colesterolo, dall'ipertensione, dal fumo, dal diabete e da una riduzione dei livelli di estrogeni. Lo stress agisce sia direttamente nel provocare tale disfunzione endoteliale, come dimostrato da un deficit di rilassamento spontaneo o mediato dall'ossido nitrico[67], sia determinando incrementi serici di colesterolo, di catecolamine e della cortisolemia[68]. La minore suscettibilità del sesso femminile alla cardiopatia ischemica, che si concretizza in un sostanziale ritardo nell'inizio della patologia, risulta dovuta all'azione protettiva degli estrogeni. Tuttavia, dato che l'aterosclerosi è una patologia progressiva nel corso dei decenni, è ragionevole supporre che gli eventi che si verificano nel periodo postmenopausale, siano iniziati in quello precedente alla menopausa. Pertanto, varie anomalie od insufficienze ovariche possono accelerare l'aterosclerosi premenopausale attraverso una ridotta produzione di ormoni. Si è visto nelle scimmie come lo stress psicologico possa determinare un'insufficienza ovarica e in tali animali si realizza un'esacerbazione dell'aterosclerosi, con una significativa ipercortisolemia ed un'esagerata risposta cardiaca allo stress[69,70]. Anche nelle donne l'insufficienza ovarica viene definita ipogonadismo ipotalamico funzionale ed è stato ampiamente riconosciuto il legame sia con lo stress psicologico che con un'accelerata aterosclerosi ed un aumentato rischio di cardiopatia ischemica[71].

Meccanismi "acuti" dello stress psicologico. Contrariamente allo stress cronico, le forme acute possono essere più facilmente studiate e riprodotte in laboratorio, così da poter evidenziare le modificazioni che in questi casi si verificano. Tali modificazioni coincidono, sostanzialmente, con le perturbazioni precedentemente citate che, su un substrato miocardico alterato, possono portare all'induzione di aritmie ventricolari maligne. Queste consistono nell'ischemia miocardica transitoria, nell'induzione dell'aritmogenesi, negli effetti procoagulanti e di attivazione piastrinica.

La capacità dello stress psicologico di indurre un'ischemia miocardica transitoria è stata documentata attraverso test con stress mentali, di dialogo davanti ad un uditorio o di ricordo di un evento di collera. Circa la metà dei pazienti con cardiopatia ischemica sono stati colpiti da ischemia transitoria durante i test; è stata inoltre riportata una significativa riduzione della funzione di pompa nei pazienti postinfartuali[72]. Tale ischemia è risultata, nella maggior parte dei casi, elettrocardiograficamente e clinicamente silente e si è manifestata con incrementi di frequenza cardiaca relativamente inferiori, rispetto a quelli raggiunti durante esercizio fisico. Il meccanismo attraverso il quale lo stress psicologico causa l'insorgenza di ischemia può essere ricondotto principalmente ad un incremento di frequenza cardiaca e di pressione arteriosa, capaci di determinare un repentino aumento della richiesta di ossigeno[73]. Un secondo meccanismo è costituito dal verificarsi di eventi vasoattivi, che inducono uno spasmo arterioso coronarico od una modulazione del circolo collaterale, esponendo il miocardio al doppio insulto di un'ischemia transitoria e di una rivascolarizzazione secondaria[74-76]. Siccome il vasospasmo si manifesta nei siti dove si ha vasocostrizione durante test all'acetilcolina[77], fisiologico vasodilatatore, si è dedotto che, durante stress mentale, si verifica una stimolazione neuroumorale che induce una vasocostrizione emodinamicamente significativa, attraverso un meccanismo endotelio-dipendente[78]. Oltre a ciò, è stato anche riportato[79] che il microcircolo coronarico diventa incapace di dilatarsi durante stress mentale. Anche fattori autonomici possono essere importanti nel regolare l'ischemia miocardica, come testimoniato dall'andamento circadiano degli episodi[80]. Analoghe evidenze sono state rilevate da Kop et al.[81] attraverso la valutazione della vasomotilità coronarica in 76 pazienti sottoposti a coronarografia. Gli autori hanno concluso che la vasocostrizione coronarica nelle arterie angiograficamente malate varia in relazione allo stress mentale. Le variazioni del flusso coronarico appaiono modeste nei pazienti coronaropatici; tuttavia, la combinazione dell'aumentata domanda cardiaca e della concomitante riduzione dell'apporto ematico può determinare l'insorgenza di ischemia miocardica con lo stress mentale.

A conclusione di questo paragrafo dedicato all'ischemia transitoria, crediamo sia utile un breve cenno ai meccanismi attraverso i quali questa causi l'innesco di aritmie letali. L'inizio dell'ischemia produce immediate disfunzioni elettriche, meccaniche e biochimiche. Il tessuto esposto ad un sovraccarico pressorio cronico, così come ad un insulto ischemico, infatti, mostra anomalie elettrofisiologiche a carico dei miociti, che determinano la perdita dell'integrità di membrana con conseguente fuoriuscita di potassio, entrata di ioni di calcio, acidosi, riduzione dei potenziali di riposo ed aumentata automaticità[82,83]. Oltre all'effetto immediato dell'ischemia, anche la riperfusione può causare delle aritmie letali[84,85]. Questo si può verificare od a causa di una trombolisi spontanea, o per l'apertura di circoli collaterali, o per una regressione del vasospasmo. In questa fase si verificano sia accentuazione dell'entrata di

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.225 Wed, 02 Jul 2025, 02:22:06

ioni di calcio a livello intracellulare, con l'instaurarsi di un'instabilità elettrica, sia risposte alla stimolazione dei recettori α o β, sia comparsa di postdepolarizzazioni.

Il secondo meccanismo capace di portare alla MI è costituito dall'induzione diretta dell'aritmogenesi. Sono state individuate tre condizioni che concorrono all'innesco delle aritmie: l'instabilità elettrica del miocardio, un evento scatenante acuto ed un intenso e persistente squilibrio psicologico[86,87]. Grazie a modelli animali[88], si è visto come la soglia di induzione di fibrillazione ventricolare per mezzo di extrasistoli ripetitive indotte con un catetere in ventricolo, fosse significativamente diminuita dopo l'induzione di uno stato di collera, dimostrando come gli stress ambientali riducano la stabilità elettrica del cuore. Inoltre, la capacità dei betabloccanti di prevenire gli effetti negativi sulla soglia della fibrillazione ventricolare, suggerisce che tali effetti siano mediati da una stimolazione del sistema nervoso simpatico. In una recente esperienza James et al.[89] hanno rilevato che lo stress psicologico acuto induce un incremento della dispersione del QT in pazienti con sottostante patologia coronarica. Gli autori pertanto suggeriscono che lo stress psicologico possa modificare la dispersione della ripolarizzazione attraverso cambiamenti nella durata del potenziale d'azione, correlati con l'ischemia. Una più diretta conferma dell'influenza diretta dello stress mentale sull'aritmogenesi, è apportata da un recente studio di Lampert et al.[90]. Diciotto pazienti portatori di defibrillatore automatico impiantabile con storia di tachicardia ventricolare inducibile e terminabile mediante stimolazione antitachicardica, sono stati sottoposti a stimolazione ventricolare programmata in condizioni basali e durante variabili stati di stress mentale. Gli autori hanno osservato un'alterazione della lunghezza del ciclo della tachicardia ventricolare e della sua terminazione, senza evidenza di ischemia, dopo stress mentale, suggerendo che questo possa condurre alla MI attraverso la facilitazione nell'induzione di aritmie ventricolari maligne.

Infine, il terzo ed ultimo meccanismo citato riguarda un'azione diretta sulla bilancia emostatica. Sia durante esperimenti condotti con lo stress mentale[91], che durante eventi naturali[92], sono state osservate delle significative anomalie piastriniche. Sempre durante stress mentale, è stata osservata un'importante emoconcentrazione, causata da decrementi del volume plasmatico[93] e tale fenomeno è stato correlato con l'insorgenza di eventi cardiaci[94]. Molto interessanti sono i dati emersi da uno studio che ha valutato i parametri ematochimici di 42 pazienti ipertesi esposti al terremoto di Hanshin-Awaji. Tale evento ha indotto un transitorio incremento della viscosità ematica, valutata con l'ematocrito e con la fibrinogenemia, e di vari fattori emostatici. Tali alterazioni sono persistite per 4-6 mesi dopo l'evento stressante, suggerendo che gli effetti sulla bilancia emostatica siano non soltanto rilevanti, ma anche persistenti nel tempo[92,95,96].

Interazione simpato-vagale e morte improvvisa

Nonostante siano stati individuati una serie di meccanismi attraverso i quali lo stress psicologico riesce a determinare l'innesco di eventi che portano sino alla MI, occorre sottolineare che il comune denominatore dal quale essi trovano origine consiste nell'attivazione del sistema nervoso simpatico e quindi di uno sbilanciamento dell'equilibrio simpato-vagale[97]. A partire dagli anni '70 si è definitivamente chiarita la capacità protettiva della stimolazione vagale[98], mentre, i due effetti principali del sistema nervoso simpatico, l'incremento della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca, sono stati riconosciuti come le manifestazioni fisiopatologiche all'origine degli eventi cardiaci maggiori.

Un incremento della pressione arteriosa produce uno stress di parete che facilmente porta ad un'alterazione dell'endotelio, sino a determinare la rottura di placche con il precipitare di eventi cardiaci maggiori. Un'elevata frequenza ventricolare può favorire grandemente dei meccanismi di rientro[99]; ciò è legato a dei fenomeni di accorciamento del periodo refrattario ed a diminuzione della velocità di conduzione. In presenza di ischemia miocardica, l'eccitabilità tissutale è depressa e progressivi incrementi della frequenza ventricolare media possono far passare una conduzione 1:1 a vari gradi di blocco[100]: lo sviluppo di un blocco unidirezionale è infatti strettamente dipendente dalla lunghezza del ciclo. Inoltre, siccome la frequenza ventricolare media risulta il maggior determinante della domanda miocardica di ossigeno, un suo innalzamento produce dei maggiori livelli di ischemia miocardica. È stato anche documentato che un incremento della frequenza ventricolare media facilita l'insorgenza di attività triggerata correlata a postdepolarizzazioni tardive. Anche gli effetti del sistema nervoso simpatico durante un'occlusione coronarica acuta sono stati ben studiati e sono stati riconosciuti responsabili dello sviluppo di tachiaritmie ventricolari[101] e di una significativa diminuzione della soglia di fibrillazione ventricolare[102]. In questa circostanza, infatti, l'attività del sistema nervoso simpatico si esplica soprattutto con l'induzione di aritmie indotte dalla riperfusione. Ciò è di particolare interesse, infatti, il meccanismo di innesco sembra essere differente rispetto a quello dell'occlusione cronica; la stimolazione dei recettori α-adrenergici appare importante e correlata con lo sviluppo di postdepolarizzazioni precoci[103]. Più in dettaglio, la stimolazione simpatica sembra favorire il disaccoppiamento elettrico tra la zona ischemica ed il resto del miocardio e facilitare la propagazione dell'eccitazione dalla zona ischemica a quella circostante con il realizzarsi di forme anormali di automaticità ed attività triggerata[104].

Ad ulteriore conferma ed a completamento dei meccanismi sin qui esposti, occorre ricordare il fenomeno dell'iperresponsività del sistema nervoso simpatico, definita come una tendenza a manifestare una risposta esagerata in frequenza ventricolare media e pressione

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.225 Wed, 02 Jul 2025, 02:22:06

arteriosa a stimoli ambientali. È stato inizialmente teorizzato che individui che rispondono a stimoli fisiologici con un maggior incremento della frequenza ventricolare media e della pressione arteriosa ("hot reactors"), possano essere sottoposti nel tempo a maggiori stimoli da parte del sistema nervoso simpatico, rispetto agli individui con una risposta inferiore ("cold reactors") e ciò può portare più facilmente all'instaurarsi dell'aterosclerosi, come ampiamente dimostrato sia con studi sull'aterosclerosi carotidea[105,106], che su modelli animali[107]. La spiegazione di questi fenomeni può essere rintracciata in due meccanismi: innanzitutto può verificarsi, in alcuni individui, un'intrinseca iperresponsività simpato-adrenergica agli stimoli ambientali, oppure, può esserci un'eccessiva risposta in frequenza, sempre agli stimoli ambientali[107]. Infine si sono avute evidenze di legami tra l'iperresponsività simpatica e, da un lato lo sviluppo di ipertensione arteriosa[108], dall'altro l'induzione di ischemia durante esercizio[109] e stress mentale[110].

Conclusioni

Come abbiamo cercato di evidenziare in questo articolo, l'associazione di forme acute e croniche di stress psicologico contribuisce all'instaurarsi di danni cardiaci che possono portare alla MI. Risulta pertanto imperativo pianificare degli interventi sulle caratteristiche comportamentali rivolti agli individui più a rischio. Infatti, il contributo dello stress psicologico allo sviluppo della patologia cardiaca può potenzialmente essere ridotto dall'intervento sugli specifici fattori di rischio psicologici. Tale affermazione, tuttavia, non è attualmente adeguatamente supportata da evidenze scientifiche.

Al momento l'interesse e l'inserimento nella pratica clinica di specifici interventi psicosociali dovrebbe essere coadiuvato da particolari strategie. Innanzitutto i medici dovrebbero enfatizzare l'importanza dei fattori di rischio psicologico nel colloquio con i pazienti, in modo da focalizzare la loro attenzione su tali aspetti e responsabilizzarli nella loro gestione. Inoltre, l'efficacia degli interventi psicologici dovrebbe essere valutata ed implementata nella pratica clinica. Presso molti medici, infatti, esiste una diffusa percezione che i fattori psicosociali non meritino particolare attenzione; questo può essere collegato alla mancanza di informazione sull'argomento, alla mancanza di esperienza nel gestire tali particolarissimi aspetti terapeutici, alla necessità di investire tempo e risorse consistenti, infine al riscontro che spesso gli interventi siano metodologicamente imperfetti. I meccanismi fisiopatologici attraverso i quali le terapie comportamentali riducono gli eventi cardiaci dovrebbero essere accuratamente identificati. Infine, dovrebbe essere progettato un supporto organizzativo al fine di facilitare una collaborazione interdisciplinare tra cardiologi ed esperti in medicina biocomportamentale.

Riassunto

Recenti studi forniscono una chiara evidenza di come lo stress psicologico agisca significativamente nella patogenesi della morte improvvisa. Lo stress psicologico può essere definito come uno stato di squilibrio derivato da una reale o percepita disparità tra le richieste dell'ambiente circostante e la personale capacità di sostenere tali richieste. Specifici parametri psicosociali contribuiscono ad attuarlo: personalità e tratti caratteriali, ansia e depressione, isolamento sociale ed eventi avversi della vita, acuti o cronici. In particolare, è stato documentato come un evento improvviso di straordinaria gravità, un terremoto o l'inizio di un evento bellico, possa significativamente aumentare l'incidenza di morte improvvisa. Tali elementi, tuttavia, se da un lato, qualora presenti, possono esacerbare una situazione di disagio, dall'altro, in caso di loro assenza, possono bilanciare una situazione parzialmente sfavorevole; questo panorama suggerisce una situazione multifattoriale in cui siano presenti tutti o quasi i vari elementi psicologici, con un peso relativo differente in individui diversi.

La morte improvvisa si verifica quando una perturbazione transitoria (un'ischemia miocardica acuta, un'attivazione piastrinica od un'alterazione ionica) si sovrappone ad un substrato miocardico alterato (una cicatrice postnecrotica od un miocardio ipertrofico), con il risultato di innescare un'aritmia maligna irreversibile. Lo stress psicologico agisce su entrambi i livelli: attraverso un'azione che potremmo definire "cronica" contribuisce alla formazione del substrato miocardico alterato, mentre con un'azione "acuta" può determinare la perturbazione transitoria che precipita la morte improvvisa. Nel primo caso sono riconoscibili due possibili meccanismi: il primo consiste in un'azione diretta tramite diversi fattori psicofisiologici che contribuiscono all'instaurarsi di un'ipertensione arteriosa od un'aterosclerosi, derivata da una disfunzione endoteliale; il secondo è rappresentato da un effetto mediato dall'alterazione delle abitudini o dei comportamenti (fumo, obesità, alcolismo e ridotta precisione nel seguire le prescrizioni terapeutiche). In caso di stress psicologici acuti i meccanismi coinvolti consistono principalmente nell'innesco di un'ischemia miocardica acuta, prevalentemente tramite vasocostrizione coronarica, nella facilitazione diretta dell'aritmogenesi e nello squilibrio della bilancia emostatica. Occorre infine ricordare come in alcuni individui si verifichi un'iperresponsività del sistema nervoso simpatico agli stimoli psicologici, manifestantesi in un'esagerata risposta in frequenza cardiaca ed in pressione arteriosa, con un accelerato sviluppo dell'aterosclerosi.

Parole chiave: Aritmie ventricolari; Morte cardiaca improvvisa; Stress.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.225 Wed, 02 Jul 2025, 02:22:06

Bibliografia

1. Hinkle LE Jr, Thaler HT. Clinical classification of cardiac deaths. Circulation 1982; 65: 457-64.
2. Myerburg RJ, Kessler KM, Castellanos A. Sudden cardiac death: epidemiology, transient risk and intervention assessment. Ann Intern Med 1993; 119: 1187-97.
3. Muller JE, Stone PH, Turi ZG, et al. Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. N Engl J Med 1985; 313: 1315-22.
4. Willich SN, Linderer T, Wegscheider K, Leizorovicz A, Alamercery I, Schröder R. Increased morning incidence of myocardial infarction in the ISAM Study: absence with prior beta-adrenergic blockade. ISAM Study Group. Circulation 1989; 80: 853-8.
5. Willich SN, Löwel H, Lewis M, et al. Association of wake time and the onset of myocardial infarction. Triggers and mechanisms of myocardial infarction (TRIMM) pilot study. TRIMM Study Group. Circulation 1991; 84 (Suppl): VI62-VI67.
6. Maclure M, Sherwood JB, Andrade S, Goldberg RJ, Tofler GH, Muller JE. Increased risk of myocardial infarction onset within the two hours after awakening. (abstr) Circulation 1990; 82 (Suppl III): III-281.
7. Maynard C. Association between week of the month and death from acute myocardial infarction in Washington state, 1988 to 1997. Am Heart J 2000; 140: 196-9.
8. Douglas AS, Al-Sayer H, Rawles JM, Allan TM. Seasonality of disease in Kuwait. Lancet 1991; 337: 1393-7.
9. Garza LA, Vick RL, Nora JJ, McNamara DG. Heritable Q-T prolongation without deafness. Circulation 1970; 41: 39-48.
10. Clark CE, Henry WL, Epstein SE. Familial prevalence and genetic transmission of idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. N Engl J Med 1973; 289: 709-14.
11. Schatzkin A, Cupples LA, Heeren T, et al. The epidemiology of sudden unexpected death: risk factors for men and women in the Framingham Heart Study. Am Heart J 1984; 107: 1300-6.
12. Becker LB, Han BH, Mayer PM, et al. Racial differences in the incidence of cardiac arrest and subsequent survival. N Engl J Med 1993; 329: 600-6.
13. Myerburg RJ, Kessler KM, Kimura S, et al. Life-threatening ventricular arrhythmias: the link between epidemiology and pathophysiology. In: Zipes DP, Jalife J, eds. Cardiac electrophysiology. 2nd edition. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1995: 723-68.
14. Kannel WB, Doyle JT, McNamara PM, et al. Precursors of sudden coronary death: factors related to the incidence of sudden death. Circulation 1975; 51: 606-13.
15. Bigger JT Jr, Fleiss JL, Kleiger R, Miller JP, Rolnitzky LM. The relationships among ventricular arrhythmias, left ventricular dysfunction and mortality in the 2 years after myocardial infarction. Circulation 1984; 69: 250-8.
16. Kennedy HL, Whitlock JA, Sprague MK, et al. Long-term follow-up of asymptomatic healthy subjects with frequent and complex ventricular ectopy. N Engl J Med 1985; 312: 193-7.
17. Harthorne JW, Scannell JG, Dinsmore RE. Anomalous origin of the left coronary artery: remediable cause of sudden death in adults. N Engl J Med 1966; 275: 660-3.
18. Maron BJ, Epstein SE, Roberts WC. Causes of sudden death in competitive athletes. J Am Coll Cardiol 1986; 7: 204-14.
19. Gordon T, Kannel WB. Premature mortality from coronary heart disease. The Framingham Study. JAMA 1971; 215: 1617-25.
20. Anderson KP. Sudden death, hypertension and hypertrophy. J Cardiovasc Pharmacol 1984; 6 (Suppl 3): S498-S503.
21. Stevenson WE, Stevenson LW, Middlekauff HR, et al. Sudden death prevention in patients with advanced ventricular dysfunction. Circulation 1993; 88: 2953-61.
22. Topaz O, Edwards JE. Pathologic features of sudden death in children, adolescents and young adults. Chest 1985; 87: 476-82.
23. Marcus FI, Fontaine GH, Guiraudon G, et al. Right ventricular dysplasia: a report of 24 adult cases. Circulation 1982; 65: 384-98.
24. Schwartz PJ, Periti M, Malliani A. The long Q-T syndrome. Am Heart J 1975; 89: 378-90.
25. Leor J, Poole WK, Kloner RA. Sudden cardiac death triggered by an earthquake. N Engl J Med 1996; 334: 413-9.
26. Kloner RA, Leor J, Poole WK, Perritt R. Population-based analysis of the effect of the Northridge Earthquake on cardiac death in Los Angeles County, California. J Am Coll Cardiol 1997; 30: 1174-80.
27. Trichopoulos D, Katsouyanni K, Zavitsanos X, Tzonou A, Dalla-Vorgia P. Psychological stress and fatal heart attack: the Athens (1981) earthquake natural experiment. Lancet 1983; 1: 441-4.
28. Kark JD, Goldman S, Epstein L. Iraqi missile attacks on Israel. The association of mortality with a life-threatening stressor. JAMA 1995; 273: 1208-10.
29. Tofler GH, Gebara OCE, Mittleman MA, et al. Morning peak in ventricular tachyarrhythmias detected by time of implantable cardioverter/defibrillator therapy. The CPI Investigators. Circulation 1995; 92: 1203-8.
30. Lazarus RS, Folkman S. Stress, appraisal and coping. New York, NY: Springer, 1984: 331.
31. Friedman M, Rosenman RH. Association of specific overt behavior pattern with blood and cardiovascular findings: blood cholesterol level, blood clotting time, incidence of arcus senilis, and clinical coronary artery disease. JAMA 1959; 169: 1286-96.
32. Rosenman RH, Brand RJ, Jenkins D, Friedman M, Straus R, Wurm M. Coronary heart disease in Western Collaborative Group Study. Final follow-up experience of 8.5 years. JAMA 1975; 233: 872-7.
33. Ischemic heart disease and psychological patterns. Prevalence and incidence studies in Belgium and France. French-Belgian Collaborative Group. Adv Cardiol 1982; 29: 25-31.
34. Haynes SG, Feinleib M. Type A behavior pattern and the incidence of coronary heart disease in the Framingham Heart Study. Adv Cardiol 1982; 29: 85-94.
35. Ragland DR, Brand RJ. Type A behavior and mortality from coronary heart disease. N Engl J Med 1988; 318: 64-9.
36. Dembroski TM, MacDougall JM. Beyond global type A: relationship of paralinguistic attributes, hostility and anger to coronary heart disease. In: Field T, McAbe P, Schneiderman N, eds. Stress and coping. Hillsdale, MI: Lawrence Erlbaum, 1985: 223-52.
37. Julius M, Harburg E, Cottington EM, Johnson EH. Anger-coping types, blood pressure and all-cause mortality: a follow-up in Tecumseh, Michigan (1971-1983). Am J Epidemiol 1986; 124: 220-33.
38. O'Connor CM, Gurbel PA, Serebruany VL. Depression and ischemic heart disease. Am Heart J 2000; 140 (Suppl): 63-9.
39. Anda R, Williamson D, Jones D, et al. Depressed affect, hopelessness and the risk of ischemic heart disease in a cohort of US adults. Epidemiology 1993; 4: 285-94.
40. Bruhn JD, Paredes A, Adsett CA, Wolf S. Psychological predictors of sudden death in myocardial infarction. J Psychosom Res 1974; 18: 187-91.
41. Engel GL. A life setting conducive to illness: the giving-up-giving-up comples. Ann Intern Med 1968; 69: 293-300.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.225 Wed, 02 Jul 2025, 02:22:06

42. Ritcher C. On the phenomenon of sudden death in animals and man. Psychosom Med 1957; 19: 190-8.
43. Everson SA, Kaplan GA, Goldberg DE, Salonen R, Salonen JT. Hopelessness and 4-year progression of carotid atherosclerosis. The Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997; 17: 1490-5.
44. Haines AP, Imeson JD, Meade TW. Phobic anxiety and ischemic heart disease. BMJ 1987; 295: 297-9.
45. Kawachi I, Colditz GA, Ascherio A, et al. Prospective study of phobic anxiety and risk of coronary heart disease in men. Circulation 1994; 89: 1992-7.
46. Kawachi I, Sparrow D, Vokonas PS, Weiss ST. Symptoms of anxiety and risk of coronary heart disease. The Normative Aging Study. Circulation 1994; 90: 2225-9.
47. Seeman TE, Berkman LF, Kohout F, Lacroix A, Glynn R, Blazer D. Intercommunity variations in the association between social ties and mortality in the elderly. A comparative analysis of three communities. Ann Epidemiol 1993; 3: 325-35.
48. Penninx BW, van Tilburg T, Kriegsman DM, Deeg DJ, Boeke AJ, Van Eijk JT. Effects of social support and personal coping resources on mortality in older age. The Longitudinal Aging Study Amsterdam. Am J Epidemiol 1997; 146: 510-9.
49. Kaplan GA, Wilson TW, Cohen RD, Kauhanen J, Wu M, Salonen JT. Social functioning and overall mortality: prospective evidence from the Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study. Epidemiology 1994; 5: 495-500.
50. Berkman LF, Leo-Summers L, Horwitz RI. Emotional support and survival after myocardial infarction: a prospective, population-based study of the elderly. Ann Intern Med 1992; 117: 1003-9.
51. Williams RB, Barefoot JC, Califf RM. Prognostic importance of social and economic resources among medically treated patients with angiographically documented coronary artery disease. JAMA 1992; 267: 520-4.
52. Shively CA, Clarkson TB, Kaplan JR. Social deprivation and coronary artery atherosclerosis in female cynomolgus monkeys. Atherosclerosis 1989; 77: 69-76.
53. McLean AA. Work stress. Boston, MA: Addison-Wesley, 1979.
54. Karasek RA, Theorell T, Schwartz JE, Schnall PL, Pieper CF, Michela JL. Job characteristics in relation to the prevalence of myocardial infarction in the US Health Examination Survey (HES) and the Health and Nutrition Examination Survey (HANES). Am J Public Health 1988; 78: 910-8.
55. Theorell T, Tsutsumi A, Hallqist J, et al. Decision latitude, job strain and myocardial infarction: a study of working men in Stockholm. Am J Public Health 1998; 88: 382-8.
56. Bosma H, Peter R, Siegrist J, Marmot M. Two alternative job stress models and the risk of coronary heart disease. Am J Public Health 1998; 88: 68-74.
57. Lynch JW, Krause N, Kaplan GA, Salonen R, Salonen JT. Workplace demands, economic reward and progression of carotid atherosclerosis. Circulation 1997; 96: 302-7.
58. Mackenbach JP, Cavelaars AE, Kunst AE, Groenhof F. Socioeconomic inequalities in cardiovascular disease mortality: an international study. Eur Heart J 2000; 21: 1141-51.
59. Rosengren A, Orth-Gomer K, Wedel H, Wilhelmsen L. Stressful life events, social support and mortality in men born in 1933. BMJ 1993; 307: 1102-5.
60. Pignalberi C, Patti G, Chimenti C, Pasceri V, Maseri A. Role of different determinants of psychological distress in acute coronary syndromes. J Am Coll Cardiol 1998; 32: 613-9.
61. Brown DL. Disparate effects of the 1989 Loma Prietra and 1994 Northridge earthquakes on hospital admissions for acute myocardial infarction: importance of superimposition of triggers. Am Heart J 1999; 137: 830-6.
62. Brandspiegel HZ, Marinchak RA, Rials SJ, Kowey PR. A broken heart. Circulation 1998; 98: 1349.
63. Watkins LL, Blumenthal JA. Worried to death? Circulation 1999; 100: 1251-2.
64. Ziegelstein RC, Bush DE, Fauerbach JA. Depression, adherence behavior and coronary disease outcomes. Arch Intern Med 1998; 158: 808-9.
65. Folkow B. Psychosocial and central nervous influences in primary hypertension. Circulation 1987; 76 (Suppl 1): 10-9.
66. Aronson RS. Mechanisms of arrhythmias in ventricular hypertrophy. J Cardiovasc Electrophysiol 1991; 2: 249-54.
67. Fuchs LC, Landas SK, Johnson AK. Behavioral stress alters coronary vascular reactivity in borderline hypertensive rats. J Hypertens 1997; 15: 301-7.
68. Veith RC, Lewis L, Linares OA, et al. Sympathetic nervous system activity in major depression: basal and desipramine-induced alterations in plasma norepinephrine kinetics. Arch Gen Psychiatry 1994; 51: 411-22.
69. Williams JK, Shively CA, Clarkson TB. Determinants of coronary artery reactivity in premenopausal female cynomolgus monkeys with diet-induced atherosclerosis. Circulation 1994; 90: 983-7.
70. Kaplan JR, Adams MR, Clarkson TB, Koritnik DR. Psychosocial influences on female "protection" among cynomolgus macaques. Atherosclerosis 1984; 53: 283-95.
71. Kaplan JR, Adams MR, Clarkson TB, Manuck SB, Shively CA, Williams JK. Psychosocial factors, sex differences and atherosclerosis: lessons from animal models. Psycosom Med 1996; 58: 598-611.
72. Mazzuero G, Temporelli PL, Tavazzi L. Influence of mental stress on ventricular pump function in postinfarction patients: an invasive hemodynamic investigation. Circulation 1991; 83 (Suppl): II145-II154.
73. Gottdiener JS, Krantz DS, Howell RH, et al. Induction of silent myocardial ischemia with mental stress testing: relation to the triggers of ischemia during daily life activities and to ischemic functional severity. J Am Coll Cardiol 1994; 24: 1645-51.
74. Boltwood MD, Taylor CB, Burke MB, Grogin H, Giacomini J. Anger report predicts coronary artery vasomotor response to mental stress in atherosclerotic segments. Am J Cardiol 1993; 72: 1361-5.
75. Giubbini R, Galli M, Campini R, Bencivelli W, Tavazzi L. Consequences for myocardial perfusion of mental stress in patients with ischemic heart disease. Circulation 1991; 83: 100-7.
76. Bosimini E, Guagliumi G, Tavazzi L. Electrocardiographic markers of ischemia during mental stress testing in postinfarction patients. Role of body surface mapping. Circulation 1991; 83 (Suppl): II115-II127.
77. Yeung AC, Vekshtein VI, Krantz DS, et al. The effect of atherosclerosis on the vasomotor response of the coronary arteries to mental stress. N Engl J Med 1991; 325: 1551-6.
78. Shervood A, Johnson K, Blumenthal JA, Hinderliter AL. Endothelial function and hemodynamic responses during mental stress. Psychosom Med 1999; 61: 365-70.
79. Dakak N, Quyyumi AA, Eisenhofer G, Goldstein DS, Cannon RO III. Sympathetically mediated effects of mental stress on the cardiac microcirculation of patients with coronary artery disease. Am J Cardiol 1995; 76: 125-30.
80. Krantz DS, Kop WJ, Gabbay FH, et al. Circadian variation of ambulatory myocardial ischemia. Triggering by daily activities and evidence for an endogenous circadian component. Circulation 1996; 93: 1364-71.
81. Kop WJ, Krantz DS, Howell RH, et al. Effects of mental stress on coronary epicardial vasomotion and flow velocity

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.225 Wed, 02 Jul 2025, 02:22:06

in coronary artery disease: relationship with hemodynamic stress responses. J Am Coll Cardiol 2001; 37: 1359-66.
82. Myerburg RJ, Bassett AL, Epstein K, et al. Electrophysiologic effects of procainamide in acute and healed experimental ischemic injury of cat myocardium. Circ Res 1982; 50: 386-93.
83. Myerburg RJ, Epstein K, Gaide MS, et al. Electrophysiologic consequences of experimental acute ischemia superimposed on healed myocardial infarction in cats. Am J Cardiol 1982; 49: 323-30.
84. Kaplinsky E, Ogawa S, Michelson EL, Dreifus LS. Instantaneous and delayed ventricular arrhythmias after reperfusion of acutely ischemic myocardium: evidence for multiple mechanisms. Circulation 1981; 63: 333-40.
85. Kimura S, Bassett AL, Saoudi NC, et al. Cellular electrophysiological changes and "arrhythmias" during experimental ischemia and reperfusion in isolated cat ventricular myocardium. J Am Coll Cardiol 1986; 7: 833-42.
86. Lown B, Verrier RL, Rabinowitz SH. Neural and psychologic mechanisms and the problem of sudden cardiac death. Am J Cardiol 1977; 39: 890-902.
87. Tavazzi L, Zotti AM, Rondanelli R. The role of psychologic stress in the genesis of lethal arrhythmias in patients with coronary artery disease. Eur Heart J 1986; 7 (Suppl A): 99-106.
88. Verrier RL, Hagestad EL, Lown B. Delayed myocardial ischemia induced by anger. Circulation 1987; 75: 249-54.
89. James PR, Traggart P, McNally ST, Newman SP, Sproton SC, Hardman SM. Acute psychological stress and the propensity to ventricular arrhythmias; evidence for a linking mechanism. Eur Heart J 2000; 21: 1023-8.
90. Lampert R, Jain D, Burg MM, Batsford WP, McPherson CA. Destabilizing effects of mental stress on ventricular arrhythmias in patients with implantable cardioverter-defibrillators. Circulation 2000; 101: 158-64.
91. Grignani G, Soffiantino F, Zucchella M, et al. Platelet activation by emotional stress in patients with coronary artery disease. Circulation 1991; 83 (Suppl 4): II128-II136.
92. Kario K, Matsuo T, Kabayashi H, Yamamoto K, Shmada K. Earthquake-induced potentiation of acute risk factors in hypertensive elderly patients: possible triggering of cardiovascular events after a major earthquake. J Am Coll Cardiol 1997; 29: 926-33.
93. Allen MT, Patterson SM. Hemoconcentration and stress: a review of physiological mechanisms and relevance for cardiovascular disease risk. Biol Psychol 1995; 41: 1-27.
94. Lowe GD, Lee AJ, Rumley A, Price JF, Fowkes FG. Blood viscosity and risk of cardiovascular events: the Edinburgh Artery Study. Br J Haematol 1997; 96: 168-73.
95. Matsuo T, Suzuki S, Kodama K, Kario K. Hemostatic activation and cardiac events after the 1995 Hanshin-Awaji earthquake. Int J Hematol 1998; 67: 123-9.
96. Suzuki S, Sakamoto S, Koide M, et al. Hanshin-Awaji earthquake as a trigger for acute myocardial infarction. Am Heart J 1997; 134 (Part 1): 974-7.
97. Pagani M, Mazzuero G, Ferrari A, et al. Sympatho-vagal interaction during mental stress: a study employing spectral analysis of heart rate variability in healthy controls and in patients with a prior myocardial infarction. Circulation 1991; 83 (Suppl): II115-II127.
98. Kent KM, Smith ER, Redwood DR, Epstein SE. Electrical stability and acutely ischemic myocardium: influences of heart rate and vagal stimulation. Circulation 1973; 47: 291-8.
99. Smeets JL, Allessie MA, Lammers WJ, Bonke FI, Hollen J. The wavelength of the cardiac impulse and reentrant arrhythmias in isolated rabbit atrium. The role of heart rate, autonomic transmitters, temperature and potassium. Circ Res 1986; 58: 96-108.
100. El-Sherif N. Reentrant ventricular arrhythmias in the late myocardial infarction period. 6. Effect of the autonomic system. Circulation 1978; 58: 103-10.
101. Gillis RA. Role of the nervous system in the arrhythmias produced by coronary occlusion in the cat. Am Heart J 1971; 81: 677-84.
102. Lombardi F, Verrier RL, Lown B. Relationship between sympathetic neural activity, coronary dynamics and vulnerability to ventricular fibrillation during myocardial ischemia and reperfusion. Am Heart J 1983; 105: 958-65.
103. Priori SG, Mantica M, Napolitano C, Schwartz PJ. Early afterdepolarizations induced in vivo by reperfusion of ischemic myocardium. A possible mechanism for reperfusion arrhythmias. Circulation 1990; 81: 1911-20.
104. Pogwizd SM, Corr PB. Electrophysiologic mechanisms underlying arrhythmias due to reperfusion of ischemic myocardium. Circulation 1987; 76: 404-26.
105. Kamarck TW, Everson SA, Kaplan GA, et al. Exaggerated blood pressure responses during mental stress are associated with enhanced carotid atherosclerosis in middle-aged Finnish men: findings from the Kuopio Ischemic Heart Disease Study. Circulation 1997; 96: 3842-8.
106. Matthews KA, Owens JF, Kuller LH, Sutton-Tyrrell K, Lassila HC, Wolfson SK. Stress-induced pulse pressure change predicts women's carotid atherosclerosis. Stroke 1998; 29: 1525-30.
107. Manuck SB, Adams MR, McCaffery JM, Kaplan JR. Behaviorally elicited heart rate reactivity and atherosclerosis in ovariectomized cynomolgus monkeys (Macaca fascicularis). Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997; 17: 1774-9.
108. Palatini P, Penzo M, Canali C, Dorigatti F, Pessina AC. Interactive action of the white-coat effect and the blood pressure levels on cardiovascular complications in hypertension. Am J Med 1997; 103: 208-16.
109. Kral BG, Becker LC, Blumenthal RS, et al. Exaggerated reactivity to mental stress is associated with exercise-induced myocardial ischemia in an asymptomatic high-risk population. Circulation 1997; 96: 4246-53.
110. Krantz DS, Helmers KF, Bairey CN, Nebel LE, Hedges SM, Rosansky A. Cardiovascular reactivity and mental stress-induced myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. Psychosom Med 1991; 53: 1-12.