

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia Generale

Corso di laurea in Scienze psicologiche cognitive e psicobiologiche

Elaborato finale

**HRV e stato di salute mentale e fisico in pazienti con
cardiopatía ischemica trattati con angioplastica
coronarica**

**HRV and mental and physical health status in patients with ischemic heart
disease treated with coronary angioplasty**

Relatore

Prof. Simone Messerotti Benvenuti

Laureanda: Margherita Bisaglia

Matricola: 1221209

Anno Accademico 2021-2022

INDICE

PARTE PRIMA – INTRODUZIONE

1. CARDIOPATIA ISCHEMICA, ANGIOPLASTICA CORONARICA E STATO DI SALUTE MENTALE E FISICO.....	1
1.1. LA CARDIOPATIA ISCHEMICA.....	1
1.1.1. Quadro clinico generale.....	1
1.1.2. Cause e fattori di rischio.....	2
1.2. IL TRATTAMENTO DELLA CARDIOPATIA ISCHEMICA	4
1.2.1. Principali procedure di trattamento della cardiopatia ischemica.....	4
1.2.2. Evoluzione dell'angioplastica coronarica	6
1.3. SALUTE MENTALE E FISICA IN PAZIENTI CON CARDIOPATIA ISCHEMICA.....	7
1.3.1. Salute mentale e qualità di vita in pazienti cardiopatici.....	7
1.3.2. Effetto dell'angioplastica coronarica nello stato di salute mentale e fisico dei pazienti	10
2. VARIABILITÀ DELLA FREQUENZA CARDIACA (HRV) E SALUTE MENTALE E FISICA IN PAZIENTI CON CARDIOPATIA ISCHEMICA	13
2.1. LA VARIABILITÀ DELLA FREQUENZA CARDIACA.....	13
2.1.1. Frequenza cardiaca e sistema nervoso autonomo.....	13
2.1.2. La variabilità della frequenza cardiaca: definizione e correlati fisiologici.....	14
2.2. IL RUOLO DELLA HRV NELLA CARDIOPATIA ISCHEMICA	16
2.2.1. Relazione tra HRV e i fattori di rischio di cardiopatia ischemica	17
2.2.2. HRV e arteriosclerosi	17
2.3. RELAZIONE TRA HRV E STATO DI SALUTE MENTALE E FISICO.....	19

PARTE SECONDA - RICERCA

3. INTRODUZIONE E IPOTESI SPERIMENTALI	21
4. MATERIALI E METODI.....	22
4.1. Partecipanti	22
4.2. Strumenti.....	23
4.3. Procedura.....	25
4.4. Analisi dei dati	25
5. RISULTATI.....	26
6. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI.....	29
RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI.....	33

1. CARDIOPATIA ISCHEMICA, ANGIOPLASTICA CORONARICA E STATO DI SALUTE MENTALE E FISICO

1.1. LA CARDIOPATIA ISCHEMICA

La cardiopatia ischemica è una patologia che colpisce il muscolo cardiaco causando una riduzione del suo tono muscolare e della forza contrattile. Il termine “ischemica” indica che c’è un’interruzione (o forte diminuzione) del flusso ematico a cui segue un insufficiente apporto di ossigeno, sangue e nutrienti al cuore. La conseguenza di questa condizione è un’alterazione del metabolismo cardiaco e una diminuzione della sua funzionalità, complicazione definita insufficienza cardiaca (Severino et al., 2020).

1.1.1. Quadro clinico generale

Secondo i dati forniti dall’Organizzazione mondiale della sanità la cardiopatia ischemica rappresenta la principale causa di morte al mondo. Secondo una stima, nel 2019 circa 8,9 milioni di persone sono morte a causa della cardiopatia ischemica, rappresentando di fatto il 16% dei decessi avvenuti nello stesso anno (Global Health Estimates, 2019).

Il substrato patologico più comune della cardiopatia ischemica è la sindrome coronarica, *coronary artery disease (CAD)*. La cardiopatia ischemica può dare origine a diversi quadri clinici, che possono essere divisi in: sindrome coronarica cronica, *chronic coronary syndromes (CCS)* o sindrome coronarica acuta, *acute coronary syndromes (ACS)*, dovuta ad eventi aterotrombotici che ostruiscono le coronarie (Jensen, Hjortbak & Bøtker, 2020).

La cardiopatia ischemica può manifestarsi attraverso una condizione definita angina pectoris. In generale l’angina si manifesta con un dolore e/o tensione al petto, alle braccia o all’intero torace, della durata di circa 10 minuti; si associa inoltre, a cambiamenti del segmento ST nell’ ECG (Ohman, 2016; DeVon & Zerwic, 2003).

Da un punto di vista clinico e prognostico si distingue l’angina stabile dall’angina instabile (Schiavoni et al., 1995):

- Angina stabile: i sintomi dell’angina sono generalmente provocati dall’esercizio fisico o dallo stress emotivo. Sono dovuti alla riduzione del flusso ematico al cuore, il quale non è in grado di rispondere adeguatamente all’aumento di richiesta di ossigeno nelle condizioni sopracitate.

La placca arteriosclerotica che causa stenosi è stabile e i suoi bordi sono regolari; sebbene la circolazione all'interno del vaso sia ridotta, se all'insorgenza dei sintomi si risponde con un'adeguata terapia farmacologica e se non intervengono altri fattori a peggiorare la gravità del danno coronarico, il quadro clinico rimane stabile e la prognosi è buona.

- Angina instabile: i sintomi dell'angina sono imprevedibili e possono presentarsi anche a riposo, possono essere più gravi e prolungati, ad esempio espandersi al collo, gola, mascella e stomaco. La placca arteriosclerotica è irregolare, sulle sue pareti sono presenti coaguli e piastrine ed il flusso ematico è gravemente ridotto.

La presenza di angina cronica può raddoppiare il rischio di insorgenza di un evento cardiovascolare grave (Specchia, 2022). Ci sono diversi fattori che, in pazienti che soffrono di angina, aggravano la condizione e aumentano il rischio di infarto al miocardio: età avanzata, gravità dei sintomi, patologie preesistenti, incapacità di reagire allo stress, diabete, anomalie cardiache e disturbi renali cronici (Ohman, 2016; DeVon & Zerwic, 2003).

La sindrome coronarica cronica si associa ad angina stabile e/o dispnea ed è dovuta alla riduzione del flusso ematico. La sindrome coronarica acuta invece, spesso causa angina instabile e infarto acuto al miocardio, che porta alla necrosi con perdita della struttura del miocardio e morte cellulare. Se il flusso ematico non viene ripristinato può portare alla morte del paziente (Jensen, Hjortbak & Bøtker, 2020).

In ambito clinico l'infarto al miocardio, e in generale gli eventi associati alla cardiopatia ischemica, vengono studiati in base ai risultati dell'elettrocardiogramma (ECG). Il segmento ST rappresenta la distanza tra il complesso Q-R-S e l'onda T e indica il tempo di depolarizzazione dei ventricoli, (generalmente le sue variazioni devono rimanere nel range di 1 mm). La depressione del segmento ST può predire CAD o ischemia miocardica (Yap et al., 2005). L'ampiezza della depressione del segmento ST durante l'ischemia miocardica dipende da fattori spaziali, come l'estensione dell'area lesa dall'ischemia, e non spaziali, come la gravità dell'ischemia. L'ischemia può aggravarsi durante l'esercizio fisico facendo aumentare la depressione del segmento ST (Kligfield & Laurer, 2006).

1.1.2. Cause e fattori di rischio

La cardiopatia ischemica, o ischemia miocardica, può essere causata da arteriosclerosi, vasospasmi coronarici o da problemi circolatori (Figura 1).

Arteriosclerosi

Le causa più frequente di cardiopatia ischemica è l'arteriosclerosi, ossia la formazione di placche lipidiche sulle pareti dello strato più interno delle arterie, detto intima. Le placche si accumulano a

livello del lume dell'arteria riducendone il diametro; questa condizione è definita: stenosi. Ostruendo il vaso sanguigno le placche ostacolano la normale circolazione del sangue e ne può seguire l'ischemia del tessuto vascolare. Le placche lipidiche possono diventare più fibrose e andare incontro a calcificazione. Quando le placche arteriosclerotiche si rompono, i frammenti possono andare a formare un trombo, occludere quasi totalmente o totalmente l'arteria e causare un infarto al miocardio. Questa malattia può colpire diversi vasi sanguigni, nei casi in cui venga ostruita l'arteria coronaria gli effetti possono essere di tipo *cronico* come l'angina stabile e l'ischemia silente o di tipo *acuto* come la sindrome coronarica acuta, che implica angina instabile e infarto al miocardio (Libby, 2019; Malik & Tivakaran, 2022). La presenza delle placche causa il rimodellamento del vaso, che può essere di due tipi: rimodellamento espansivo e rimodellamento costrittivo. Nel rimodellamento espansivo la tonaca avventizia dell'arteria si espande all'esterno, in quello costrittivo invece, all'interno si restringe il lume del vaso dove è presente la placca. Il rimodellamento espansivo può rendere la placca più vulnerabile e più suscettibile a rottura, il rimodellamento costrittivo si associa a stenosi più gravi, ma le placche risultano essere più stabili (Manfrini et al., 2008).

Vasospasmi coronarici

Sono episodi transitori e reversibili di vasocostrizione dei muscoli della parete dell'arteria coronaria che possono bloccare il flusso ematico (Song, 2018).

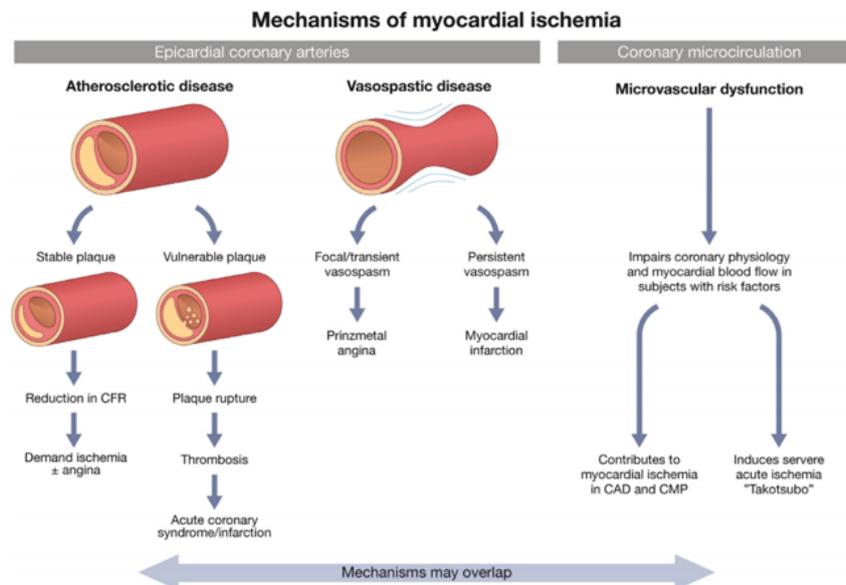


Figura 1. Illustrazione dei meccanismi patogenetici dell'ischemia miocardica. Arteriosclerosi, vasospasmi coronarici, disfunzione micro-vascolare possono causare un'ischemia transitoria o un'ischemia acuta grave e un infarto (tratto da Jensen, Hjortbak & Bøtker, 2020)

I fattori di rischio per i disturbi cardiovascolari si dividono in due categorie (Bisciglia et al., 2019):

- I fattori modificabili: fumo di tabacco, dieta, obesità, vita sedentaria, ipercolesterolemia e ipertensione.
- I fattori non modificabili: sesso, età, genere, predisposizione genetica, diabete.

1.2. IL TRATTAMENTO DELLA CARDIOPATIA ISCHEMICA

1.2.1. Principali procedure di trattamento della cardiopatia ischemica

Gli obiettivi dei trattamenti della cardiopatia ischemica sono quelli di ridurre al minimo le probabilità di infarto al miocardio e la conseguente morte del paziente, nonché ripristinare le funzionalità cardiache. In particolare, gli interventi mirano a (Fihn et al., 2012):

- Prevenire gli effetti della cardiopatia ischemica sul benessere del paziente, come l'insufficienza cardiaca e quindi ripristinare il corretto flusso di sangue al cuore.
- Ristabilire o mantenere una funzionalità e un livello di attività tali da non danneggiare la qualità di vita del paziente.
- Eliminare quasi totalmente i sintomi dell'angina e dell'ischemia in generale.
- Minimizzare i costi delle cure, evitando la necessità di interventi successivi.

I due principali interventi di rivascularizzazione sono l'angioplastica coronarica e il bypass aorto-coronarico. Entrambe le tecniche si sono mostrate efficaci nel migliorare la salute e le aspettative di vita di pazienti affetti da cardiopatia ischemica (Fihn et al., 2012).

Coronary-Artery Bypass Grafting (CABG): il bypass aortocoronarico è stato introdotto nel 1960 come intervento per trattare le varie forme di cardiopatia ischemica. È un intervento chirurgico di rivascularizzazione attraverso il quale si utilizza un'arteria o vena per creare un condotto alternativo che superi il punto di stenosi dell'arteria coronaria, consentendo di ristabilire il flusso ematico. Comunemente come condotto alternativo viene usata l'arteria toracica interna sinistra, conosciuta anche come arteria mammaria interna o in alternativa la vena maggiore safena (Alexander & Smith, 2016).

Il bypass aortocoronarico è un intervento chirurgico altamente invasivo in quanto viene eseguito a cuore aperto dopo una sternotomia. Generalmente le complicazioni dovute a questo intervento si osservano nei 30 giorni dopo l'operazione e possono includere morte, ictus, infarto al miocardio, emorragie, infezioni alla ferita sternale, insufficienza renale e fibrillazione atriale (Head et al., 2017).

Il bypass aortico coronarico può essere eseguito attraverso due modalità:

- CABG On-pump: l'intervento viene eseguito mentre le funzioni cardiache sono temporaneamente sospese attraverso l'assunzione di una soluzione ricca di potassio che inibisce il ciclo di depolarizzazione e ripolarizzazione del miocardio. È necessario, dunque, l'uso della circolazione extracorporea per mantenere le funzioni vitali dei pazienti (Head et al., 2017).
- CABG Off-pump: l'intervento viene eseguito a cuore battente; tale procedura è stata sviluppata per ridurre i rischi perioperatori associati alla circolazione extracorporea e alla manipolazione dell'arteria aorta. Infatti, il rischio di mortalità perioperatoria in una procedura di bypass aortico coronarico è circa del 2% e le principali complicazioni sono infarto al miocardio, ictus, insufficienza renale, micro-embolizzazione o reazioni infiammatorie (Lamy et al., 2012; Head et al., 2017).

Lo studio di Lamy et al. ha indagato le differenze in termini di effetti e complicazioni tra la procedura on-pump e off-pump. È emerso che non ci sono differenze significative tra i due trattamenti per quanto riguarda il tasso di mortalità, ictus, infarto al miocardio o insufficienze renali. È stata riscontrata, però, una riduzione in alcune condizioni secondarie come il tasso di sanguinamento durante l'operazione, problemi respiratori e lesioni renali nell'esecuzione off-pump, nonostante a volte richieda successivi interventi di rivascolarizzazione (Lamy et al., 2017)

Angioplastica coronarica: lo scopo dell'angioplastica coronarica è quello di riaprire un vaso sanguigno in stenosi, per ripristinare il normale flusso ematico, attraverso una procedura meno invasiva del bypass aortocoronarico. L'angioplastica coronarica fu applicata per la prima volta nel Policlinico Medico dell'Università di Zurigo nel 1977 da Andreas Grüntzig (1939–1985), il quale utilizzò un catetere a palloncino per riaprire un'arteria femorale ostruita. Inizialmente chiamò questa tecnica dilatazione transluminale percutanea. Ad oggi è definita come angioplastica coronarica percutanea transluminale (PTCA). Più in generale, l'insieme di procedure viene indicato con il nome di intervento coronarico percutaneo (PCI) (Barton et al., 2014; Malik & Tivakaran., 2022). A livello procedurale un'angioplastica coronarica di successo minimizza le possibilità di complicazioni cliniche ospedaliere, come infarto al miocardio o un'operazione di bypass coronarico d'urgenza. A livello clinico invece, l'obiettivo è quello di ottenere un miglioramento nei sintomi dell'ischemia miocardica (Smith et al., 2001).

Per quanto risulta evidente che l'angioplastica coronarica è una procedura meno invasiva che consente di ripristinare il flusso ematico più rapidamente ed è associata ad un minor tasso di rischi o complicazioni peri e postoperatorie, scegliere se praticare la PCI o il CABG dipende da diversi

fattori. Il CABG è più indicato per i casi più gravi e complessi di cardiopatia che possono dipendere dall'estensione della stenosi, dal numero di vasi ostruiti, dalla presenza di una condizione acuta o stabile di angina, dalla presenza o assenza di disfunzioni ventricolari e dalla presenza di altre condizioni cliniche come diabete e disturbi cerebro vascolari. Inoltre, il CABG risulta necessario laddove la PCI fallisce per problemi anatomici/meccanici dei vasi o per la persistenza dei sintomi che rendono necessari successivi interventi di rivascolarizzazione. (Alexander & Smith, 2016).

1.2.2. Evoluzione dell'angioplastica coronarica

PTCA con catetere a palloncino

Lo scopo della PTCA è quello di ottenere un allargamento del lume nel sito di stenosi. La tecnica iniziale consiste nell'inserimento percutaneo (attraverso la pelle) di un catetere nel lume dell'arteria coronaria. Al catetere è legato un palloncino espandibile, che quando raggiunge il punto di stenosi, tramite una lieve pressione viene gonfiato. Si vanno a comprimere le pareti dell'arteria e così anche le placche arteriosclerotiche riaprendo o aumentando il diametro del vaso ostruito (Figura 2a). Una volta riaperto il vaso, il catetere viene rimosso. L'operazione viene effettuata sotto anestesia locale, generalmente accedendo all'arteria coronaria tramite gamba o braccio (Malik & Tivakaran, 2022). La restenosi rappresenta il più comune effetto collaterale della PTCA; nonostante i vantaggi in ambito medico, la PTCA si associa ad un rischio di restenosi del 30-50% e comunemente richiede interventi successivi di rivascolarizzazione (Weintraub, 2007).

PCI con stents metallici

La tecnica si è evoluta con l'introduzione di uno *stent* coronarico, un tubo di rete metallica inserito insieme al catetere a palloncino che, una volta espanso, posiziona e blocca lo *stent* ai lati del vaso ostruito, consentendo all'arteria di rimanere aperta (Figura 2b). Il Palmaz-Schatz stent fu il primo ad essere sviluppato e fu approvato nel 1994 (Smilowitz & Feit, 2016).

È stato dimostrato che utilizzando PCI con stents, rispetto che la PTCA, il diametro medio del lume è maggiore, i sintomi dell'angina sono minori e così anche il bisogno di interventi di rivascolarizzazione (Grines et al., 1999); inoltre, con l'utilizzo di stent coronarici la probabilità di restenosi scende al 10-30%, rimanendo tuttavia elevata (Weintraub, 2007). Uno dei principali effetti collaterali della procedura è l'iperplasia nel sito di impianto dello stent con una conseguente riduzione del diametro del lume dal 10 al 4% (Cepeda-Valery et al., 2011).

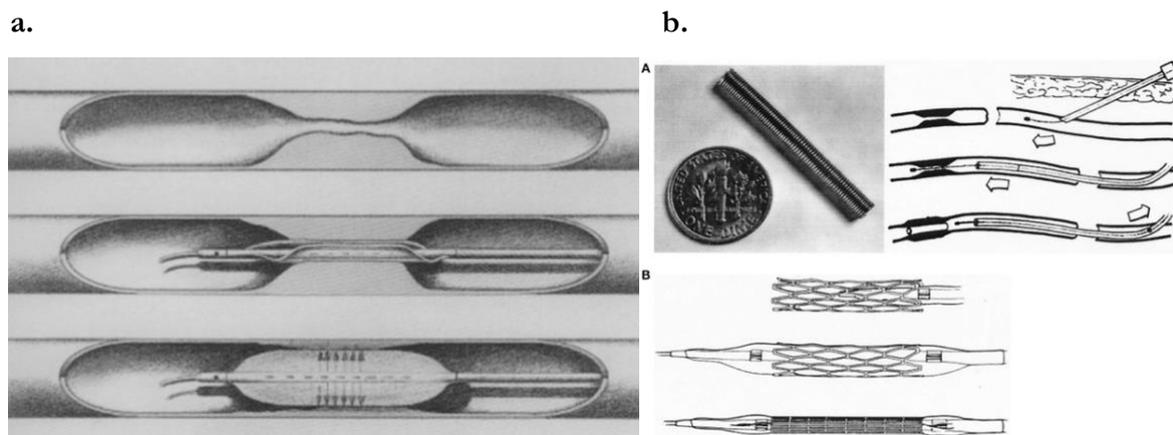


Figura 2a. Rappresentazione della procedura di allargamento del vaso ostruito attraverso l'uso di un catetere a palloncino. Figura 2b. Catetere espandibile con stents (Barton et al., 2014)

PCI con stents a rilascio di farmaci

La procedura di angioplastica coronarica venne ulteriormente perfezionata con l'introduzione dei DES, *Drug-Eluting Stents*, ossia stent ricoperti di farmaci antiproliferativi, che vengono rilasciati dopo l'impianto. I pazienti sottoposti ad angioplastica con DES registrano minori casi di rivascularizzazione dopo 1 anno e minore rischio di trombosi, se confrontati con gli stents metallici classici (Smilowitz & Feit, 2016)

1.3. SALUTE MENTALE E FISICA IN PAZIENTI CON CARDIOPATIA ISCHEMICA

1.3.1. Salute mentale e qualità di vita in pazienti cardiopatici

Ormai da anni è stata ampiamente dimostrata l'esistenza di una relazione bidirezionale tra malattie cardiache e la salute mentale di chi ne soffre. Disturbi d' ansia, stress cronico, isolamento sociale, percezione di malessere e la sintomatologia depressiva rappresentano fattori di rischio indipendenti per l'insorgenza, il decorso e la prognosi avversa di patologie cardiache.

Nello specifico, ponendo attenzione alla correlazione tra disturbi depressivi e cardiopatia, dagli studi è emerso che circa un paziente su cinque con diagnosi di disturbo coronarico presenta una comorbidità con il disturbo depressivo (Carney et al., 2002). Inoltre, i pazienti che soffrono di depressione maggiore sono 4 volte più a rischio di mortalità dei pazienti che non ne soffrono, nei 6 mesi che seguono un infarto al miocardio. (Carney et al., 2002)

Per spiegare questi risultati, sono stati studiati diversi meccanismi fisiologici e psicologici la cui azione influenza sia la sintomatologia depressiva sia il decorso della cardiopatia. In primo luogo, la depressione si associa ad un aumento dei livelli di citochine e la risposta infiammatoria delle citochine influenza la formazione, la progressione e la degenerazione delle placche arteriosclerotiche (Huffman et al., 2013). In pazienti sani affetti da depressione si osserva anche un'alterata funzionalità endoteliale; in pazienti cardiopatici la disfunzione endoteliale causa la vasocostrizione delle aree lesionate dalla presenza di placche arteriosclerotiche, condizione che aggrava la cardiopatia e aumenta la probabilità di trombosi e ischemia miocardica (Huffman et al., 2013). Inoltre, è stato sottolineato che la depressione è legata ad un disequilibrio dell'attività del sistema nervoso autonomo, nello specifico ad un aumento dell'attività simpatica e/o ad una diminuzione dell'attività parasimpatica (Patron et al., 2014). Questo disequilibrio può alterare la normale attività cardiaca aggravando il quadro clinico della cardiopatia e aumentando la probabilità di ischemia e di morte per infarto (Carney et al., 2002). È stato dimostrato che uno dei possibili meccanismi sottostanti all'alterazione vagale sia la soppressione emotiva caratteristica del quadro clinico depressivo (Patron et al., 2014)

A livello psicologico e comportamentale, la depressione è caratterizzata da perdita di interesse nelle attività quotidiane e da tono dell'umore basso (Kring, Johnson, Davidson & Neale, 2016). I pazienti con disturbo depressivo risultano più inclini a mettere in atto comportamenti a rischio, come l'adottare una dieta squilibrata, ridotta attività fisica e il consumo di tabacco; inoltre, risultano meno motivati nel seguire le terapie mediche (Huffman et al., 2013).

Essendo la relazione tra cardiopatia e salute fisica e mentale bidirezionale, si deve considerare che la cardiopatia stessa e gli interventi a essa connessi, sono eventi che hanno un forte impatto sulla salute fisica e mentale del paziente e possono, quindi, contribuire all'insorgenza di disturbi che, a loro volta, andranno ad influenzare il processo di riabilitazione, innescando un circolo vizioso (Rovai et al., 2015).

Il circolo vizioso si instaura perché la cardiopatia stessa ha delle conseguenze, oltre che sulla salute fisica, anche a livello emotivo. Uno dei principali fattori correlato all'insorgenza e al decorso della cardiopatia è l'inattività fisica; è stato dimostrato che i sintomi depressivi potrebbero essere, a loro volta, esacerbati dalla carenza di attività fisica (Whooley et al., 2008), carente in coloro che soffrono di disturbi coronarici. L'intervento chirurgico in sé, inoltre, si accompagna ad una paura da parte del paziente di esiti gravi dovuti all'alterazione delle funzionalità cardiache; questa condizione può rappresentare un substrato per l'emergere di disturbi d'ansia e depressivi (Gu et al., 2016). Nonostante gli interventi di rivascolarizzazione abbiano esito positivo, i sintomi dell'angina possono permanere, ed avere un impatto sulla qualità di vita e sulla percezione di salute del paziente. Inoltre,

il possibile intensificarsi dei sintomi dell'angina o la necessità di interventi successivi, lo stress conseguente all'intervento, le difficoltà fisiche di un paziente cardiopatico sono tutti elementi che hanno un elevato impatto sul suo benessere psicologico. La cardiopatia e gli effetti sulla salute fisica e mentale si rinforzano reciprocamente rendendo sempre più difficile la riabilitazione. Per questo, nella valutazione degli interventi per gestire le malattie cardiache, si dovrebbero considerare anche misure relative allo stato mentale e alla qualità di vita del paziente prima e dopo l'intervento, e non solo la sua efficacia clinica e procedurale.

Una misura per indagare gli esiti degli interventi cardiaci e dei disturbi coronarici stessi, in modo da guidare la valutazione clinica e la scelta, è la HRQoL, *Health Related Quality of Life*. Ci sono diverse modalità per misurare la HRQoL (Cepeda-Valery et al., 2011):

- Misure disturbo-specifiche, SAQ, *Seattle Angina Questionnaire*: misura aspetti importanti relativi alle malattie coronariche: frequenza dell'angina, limitazioni fisiche, qualità di vita, stabilità dell'angina (cambiamento nei sintomi), soddisfazione del trattamento e grado di percezione del disagio.
- Misure generali, SF-36, *36-item Short Form Health Survey*: valuta diversi aspetti della salute dell'individuo: funzionamento fisico, limitazioni dovute a problemi di salute, limitazioni dovute a problemi fisici, dolore corporeo, vitalità, percezione generale della salute, funzione sociale, limitazioni sociali dovute a problemi emotivi e salute mentale.

Gli effetti dei sintomi dell'angina sulla qualità di vita sono stati ampiamente indagati, ed è chiaro che l'angina ha un elevato potere predittivo sugli effetti a lungo termine della cardiopatia; la frequenza dell'angina, la stabilità, le limitazioni fisiche e la qualità di vita infatti correlano con il tasso di mortalità (Figura 3) e l'insorgenza di una sindrome coronarica acuta (Spertus et al., 2002).

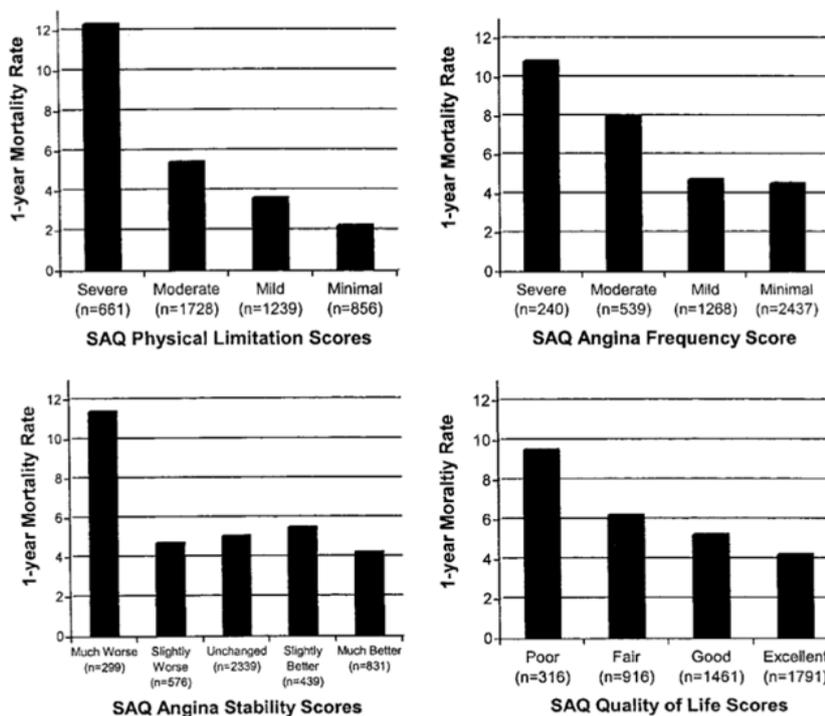


Figura 3. Effetti sulla mortalità dopo 1 anno su dati del SAQ (Spertus et al., 2002)

1.3.2. Effetto dell'angioplastica coronarica nello stato di salute mentale e fisico dei pazienti

Nello specifico, diversi studi hanno indagato gli effetti della PCI sulla qualità di vita e sulla salute dei pazienti, riferendosi alle misure della HRQoL.

Sono state messe a confronto la PCI con la, così definita, terapia medica ottimale (*optimal medical therapy*, OMT), ossia l'insieme di cure farmacologiche intensive ed interventi sulla qualità di vita (Boden et al., 2007; Weintraub et al., 2008). Sono stati indagati gli effetti di queste procedure attraverso la somministrazione del SAQ e del RAND 36-item, (una forma dello SF-36 item con una diversa scala di misura) alla baseline e a diversi mesi dopo gli interventi. È emerso che la PCI sembra portare miglioramenti significativi nelle varie dimensioni dell'angina (frequenza, qualità di vita) da 1 mese a 24 mesi dopo l'intervento, dopo i 24 mesi gli effetti positivi rispetto la terapia medica scompaiono (Boden et al., 2007). Inoltre, i pazienti che traggono più beneficio dalla PCI sono coloro che riferiscono angina più grave e frequente. Nei casi rari di angina o angina stabile sotto sforzo, non si sono registrati miglioramenti rilevanti (Boden et al., 2007). Per quanto riguarda i miglioramenti nella qualità di vita, si registrano solo in alcuni domini (Figura 4) e tendono a non permanere per più di un anno (Weintraub et al., 2008). Questi dati suggeriscono che la PCI si

dimostra utile nel trattamento della cardiopatia ischemica, nonostante il beneficio sia contenuto nel tempo, se confrontata con la terapia farmacologica.

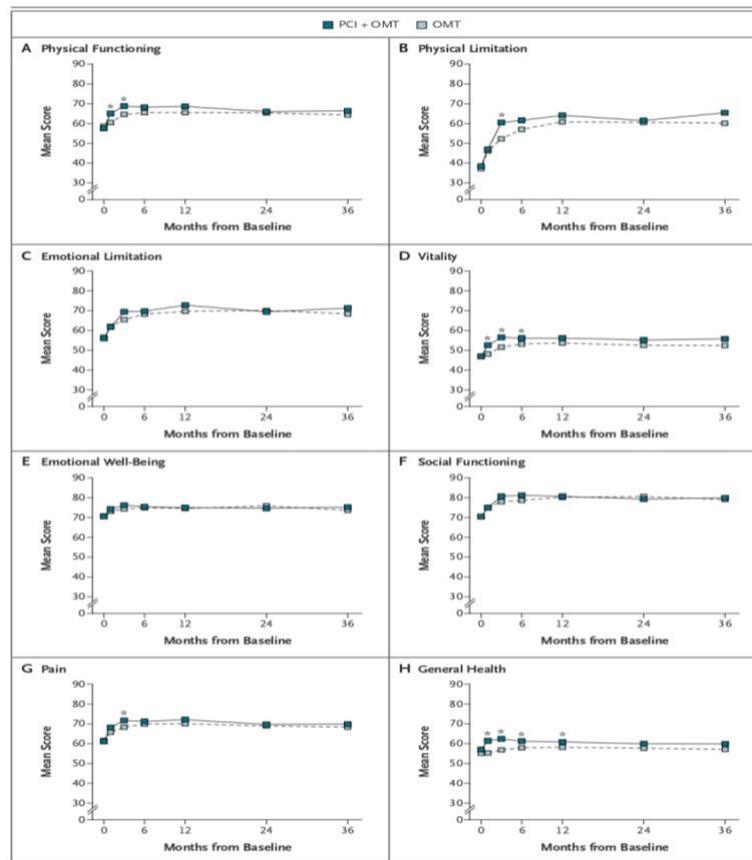


Figura 4. Punteggi medi in base al tempo in 8 dimensioni del RAND-36 Healty. l'asterisco indica le differenze significative ($P < 0.01$) tra le due dimensioni (Weintraub et al., 2008).

Altri studi hanno confrontato la PCI con il CABG, per comprendere quale fosse più adatta in relazione al rapporto costi e benefici (Borkon et al., 2002; Cohen et al., 2011). Si sono ottenuti maggiori miglioramenti a livello fisico, di qualità di vita e di sintomi di angina, attraverso l'intervento di CABG piuttosto che usando la PCI, un anno dopo l'operazione (Borkon et al., 2002). È stato ipotizzato che questo svantaggio apparente nell'uso della PCI sia dovuto ai possibili successivi interventi di rivascolarizzazione dovuti alle percentuali di restenosi dopo l'uso di questa procedura. Questa condizione può causare un aumento dei sintomi dell'angina con conseguenti difficoltà fisiche e distress psicologico (Borkon et al., 2002).

Più recentemente sono stati indagati i diversi fattori che influenzano la HRQoL in pazienti cardiopatici sottoposti a PCI. L'età rientra tra uno di questi fattori: i pazienti giovani o di mezza età (dai 18 ai 54 anni) sottoposti a PCI mostrano risultati peggiori rispetto pazienti più vecchi. I giovani,

infatti, possono essere più consapevoli degli effetti che la malattia, l'intervento e la riabilitazione può avere sulla loro vita sociale, sul loro benessere e sul lavoro. Questa consapevolezza si può associare a preoccupazione e stress (Kim, 2022). La cardiopatia limita le abitudini di vita del malato impattando su molte dimensioni importanti per il benessere, come: capacità fisica, esperienza emozionale, movimento e attività fisica, socialità. A causa di queste limitazioni nelle attività quotidiane, i pazienti tendono a percepirsi poco autonomi e passivi nella gestione della propria vita. La cura di sé rientra tra i fattori rilevanti nella misura dello stato di salute perché sembra che i pazienti traggano soddisfazione, benessere e motivazione nel prendersi cura di sé come sforzo personale nel ristabilire lo stato di salute (Kim, 2022). Tuttavia, affinché questo processo si mantenga, è necessario informare i pazienti circa le caratteristiche del loro disturbo, il decorso e i rischi. Molto spesso questa conoscenza viene a mancare lasciando i malati nell'incertezza ed in uno stato di dipendenza passiva dal personale sanitario (Nordfonn et al., 2019).

2. VARIABILITÀ DELLA FREQUENZA CARDIACA (HRV) E SALUTE MENTALE E FISICA IN PAZIENTI CON CARDIOPATIA ISCHEMICA

2.1. LA VARIABILITÀ DELLA FREQUENZA CARDIACA

2.1.1. Frequenza cardiaca e sistema nervoso autonomo

La frequenza cardiaca indica il numero di battiti per unità di tempo e con il termine battito cardiaco si va a indicare la contrazione dei ventricoli. In un elettrocardiogramma (ECG) i “battiti” corrispondono al picco R del complesso Q-R-S (Figura 5).

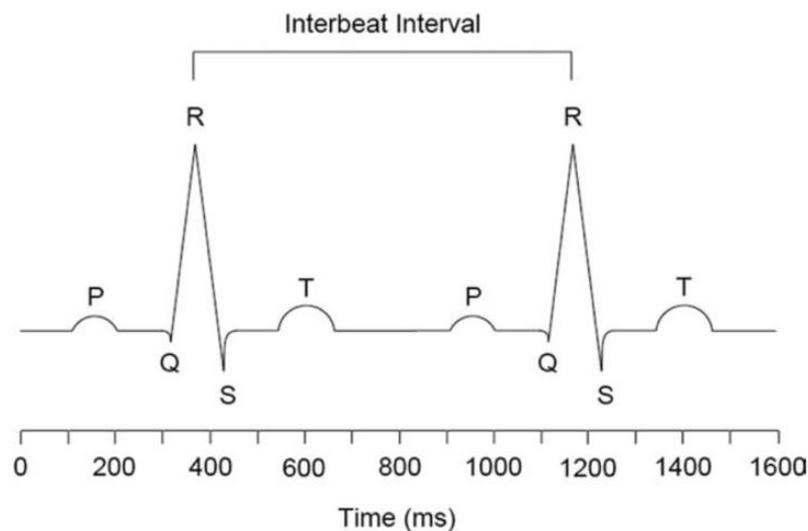


Figura 5. Elettrocardiografia ideale che rappresenta due battiti cardiaci. Le onde, contrassegnate da lettere, rappresentano specifici eventi elettrici durante un ciclo cardiaco (Appelhans & Luecken., 2006).

L'intervallo tra due picchi R viene definito intervallo R-R o intervallo inter-battito (IBI), che viene calcolato in millisecondi (msec) e indica il tempo che intercorre tra due cicli cardiaci successivi (Appelhans & Luecken, 2006).

La frequenza cardiaca al minuto (FC) si calcola attraverso questa formula: $FC = 1/IBI \times 60.000$. Ad esempio, un IBI di 828 msec equivale ad una FC di 73.17 battiti per minuto (bpm).

L'attività elettrica del cuore, a differenza degli altri organi, non è esclusivamente sotto il controllo diretto del sistema nervoso; sulla sua superficie sono presenti fibre specializzate in grado di generare spontaneamente impulsi elettrici che diffondendosi depolarizzano le fibre muscolari inducendo la contrazione. Queste fibre sono: nodo seno-atriale, nodo atrio-ventricolare, fascio di His, fibre di

Purkinje. Il pacemaker naturale del cuore è il nodo seno-atriale (nodo S-A) che determina il ritmo cardiaco. Il nodo seno-atriale genera spontaneamente impulsi a un ritmo di 60-100 bpm, definito ritmo sinusale; gli altri nodi seguono questo ritmo indotto (Shaffer et al., 2014). La frequenza cardiaca varia perché il nodo seno atriale è innervato dal sistema nervoso autonomo (SNA) e la sua variazione dipende dall'equilibrio delle sue due componenti: il sistema nervoso simpatico (SNS) e il sistema nervoso parasimpatico (SNP) (Shaffer et al., 2014). All'altezza del midollo spinale è situato il centro di controllo cardiovascolare che integra i segnali provenienti da barocettori, chemiocettori e propriocettori, dalla corteccia cerebrale e dal sistema limbico. Il centro di controllo agisce modulando la frequenza cardiaca attraverso l'azione del sistema nervoso autonomo (Shaffer et al., 2014).

Il sistema nervoso parasimpatico agisce in condizioni di riposo e ha un effetto inibitorio sul battito cardiaco. Al contrario, nelle situazioni di attività o stress fisico, psicologico o emozionale, aumenta l'azione del sistema nervoso simpatico con la conseguente accelerazione del battito. I due sistemi hanno un diverso meccanismo d'azione che incide sulla velocità di trasmissione: il SNP utilizza come neurotrasmettitore l'acetilcolina e le fibre corte post-gangliari sono mielinizzate, questo induce una risposta veloce sulla variazione della frequenza cardiaca (0.5 – 1 secondi). Il SNS invece utilizza la noradrenalina e le fibre lunghe post gangliare non sono mielinizzate; quindi, la sua azione è molto più lenta (4-20 secondi) (Appelhans & Luecken, 2006; Shaffer et al., 2014).

2.1.2. La variabilità della frequenza cardiaca: definizione e correlati fisiologici

La variabilità della frequenza cardiaca (*Heart Rate Variability*, HRV) indica la variazione, nel tempo, tra due battiti cardiaci consecutivi (Shaffer et al., 2014). Dunque, riflette come varia la frequenza cardiaca nel tempo, rappresentando l'azione del sistema nervoso autonomo sul nodo seno-atriale. Infatti, il ruolo dei due sistemi è proprio quello di regolare l'intervallo tra due battiti cardiaci successivi, aumentandolo o rallentandolo (Appelhans & Luecken, 2006). Le fluttuazioni della frequenza cardiaca sono non lineari poiché riflettono il continuo alternarsi dei due sistemi regolatori rispetto alle richieste dell'ambiente, interno ed esterno (Shaffer & Ginsberg, 2017).

Le misure della HRV si dividono in: misure nel dominio del tempo e misure nel dominio della frequenza.

Misura nel dominio del tempo: consiste nella misura della frequenza cardiaca in modo continuo per un periodo che può andare da 1 minuto a più di 24 ore. Durante questo periodo di tempo si può misurare sia la FC all'istante, sia gli IBI (intervalli inter-battito) o intervalli NN (*Normal to*

Normal R-R interval). Applicando poi formule statistiche si ottengono misure della variabilità della frequenza cardiaca (Shaffer & Ginsberg, 2017; Laborde et al., 2017):

- SDNN: la variazione standard degli intervalli NN. È un indice della varianza totale della HRV.
- RMSSD: radice quadratica media delle differenze tra intervalli NN successivi. È correlata con HF e riflette il tono vagale.
- pNN50: percentuale di intervalli RR successivi che differiscono per più di 50 msec. È correlata con RMSSD e HF e riflette il tono vagale.

Misura nel dominio della frequenza: misura la frequenza cardiaca in modo discreto, estraendo specifici valori di frequenza e calcolando la loro grandezza assoluta o relativa. Il metodo più semplice attraverso cui calcolare questi valori è attraverso la trasformata di Fourier veloce, che converte i dati sugli intervalli RR in uno spettro di frequenze. Sono state identificate 4 bande principali (Laborde et al., 2017).

- *Ultra-Low Frequency (ULF)*: ≤ 0.003 Hz.
- *Very-Low-Frequency (VLF)*: 0.0033 – 0.04 Hz
- *Low-Frequency (LF)*: 0.04 - 0.15 Hz
- *High-Frequency (HF)* o banda respiratoria: 0.15 – 0.40 Hz

Dall'analisi dello spettro di potenza, le alte frequenze (HF) riflettono l'azione del sistema nervoso parasimpatico, in quanto la sua risposta è molto più rapida; vengono chiamate "banda respiratoria" perché riflettono la variazione della frequenza cardiaca dovuta al ciclo respiratorio. Il battito cardiaco accelera durante l'inspirazione perché si riduce la stimolazione parasimpatica, e rallenta durante l'espirazione perché si ristabilisce l'influenza parasimpatica; questo fenomeno viene chiamato aritmia sinusale respiratoria (Laborde et al., 2017; Shaffer et al., 2014).

Le basse frequenze (LF) riflettono sia l'attività simpatica e che quella parasimpatica e sembrano essere associate all'attività dei barocettori (Laborde et al., 2017). Il rapporto LF/HF misura l'equilibrio cardiaco simpato-vagale (Figura 6) (Laborde et al., 2017; Shaffer et al., 2014).

Confrontando i due metodi emerge che, da un lato, la misura nel dominio del tempo, rispetto quella nel dominio della frequenza fornisce meno informazioni circa l'influenza simpatica e parasimpatica sulla HRV (Xhyeri et al., 2012). Tuttavia, dall'altro lato, la misura nel dominio del tempo risulta essere più precisa della misura nel dominio della frequenza perché quest'ultima richiede due processi, che possono accumulare errori statistici (Kuss et al., 2008). Inoltre, lo spettro tende a nascondere le minime variazioni di frequenza nei dati (Rajendra Acharya et al., 2006).

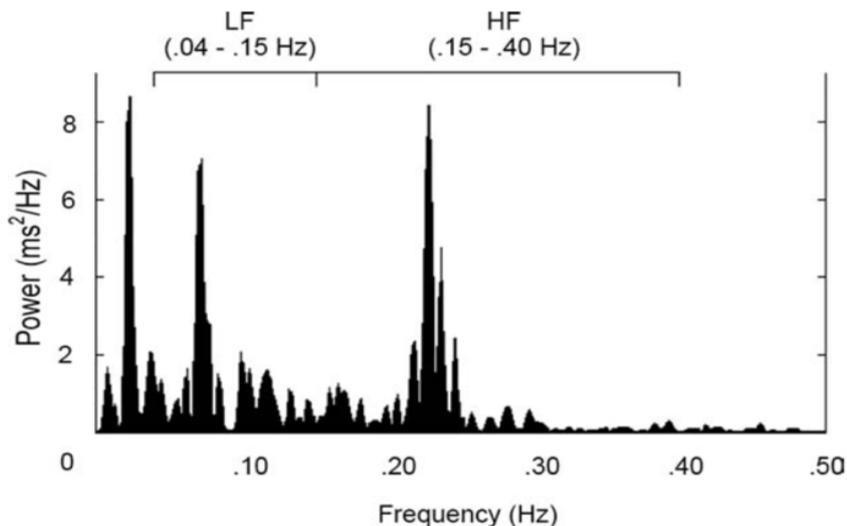


Figura 6. Esempio di uno spettro di potenza della HRV usando la trasformata di Fourier veloce, su una misura di 5 minuti con soggetto a riposo, supino (Appelhans & Luecken, 2006).

2.2. IL RUOLO DELLA HRV NELLA CARDIOPATIA ISCHEMICA

L'alterazione dell'attività del sistema nervoso autonomo sul nodo seno-atriale si associa a diverse condizioni patologiche. La HRV rappresenta una misura non invasiva di questa alterazione ed è un indice dello stato di salute del cuore che correla con l'insorgere, il decorso e la prognosi delle malattie cardiache (Thayer & Brosschot, 2010). La riduzione di HRV riflette la riduzione della capacità del cuore e dei centri superiori di controllo cardiovascolare, di rispondere in maniera adattiva e rapida agli stimoli provenienti dall'interno (segnali recettoriali e corticali) e dall'esterno (cambiamenti e *stressor* ambientali). Una bassa HRV è considerata un fattore di rischio indipendente per l'insorgere di disturbi e mortalità; infatti, coloro che presentano una ridotta HRV hanno una maggior probabilità di andare incontro ad eventi cardiaci gravi come infarto al miocardio (Shaffer et al., 2014).

A livello del nodo seno-atriale prevale l'innervazione vagale rispetto quella simpatica; quindi, a influenzare maggiormente la modulazione della frequenza cardiaca, e dunque la HRV, è l'azione sistema nervoso parasimpatico; Infatti, l'alterazione dell'azione inibitoria parasimpatica è stata correlata a numerose patologie cardiache, inclusa la sindrome coronarica (Shaffer et al., 2014).

2.2.1. Relazione tra HRV e i fattori di rischio di cardiopatia ischemica

È stata ampiamente studiata la relazione tra HRV e i vari fattori di rischio nella cardiopatia ischemica, modificabili e non modificabili. Il principale fattore di rischio è l'ipertensione arteriosa, ossia un elevato livello di pressione arteriosa sulla parete dei vasi (Schroeder et al., 2003), che nel tempo danneggia le pareti delle arterie, aumentando la probabilità di disturbi coronarici. Le fibre nel sistema nervoso autonomo innervano sia il tessuto connettivo peri-vascolare sia la tonaca avventizia che circonda le arterie, contribuendo alla loro dilatazione (Shaffer & Ginsberg, 2017; Manfrini et al., 2008); questo potrebbe essere il substrato biologico che collega l'ipertensione con l'alterazione del sistema nervoso autonomo. Da uno studio è emerso che l'ipertensione si associa a una diminuzione della HRV e che individui con bassa HRV alla baseline erano maggiormente predisposti a soffrire di ipertensione 9 anni dopo, mostrando che una riduzione della HRV può essere un marcatore fisiologico per la diagnosi di ipertensione (Shaffer & Ginsberg, 2017).

È stata trovata una correlazione tra altri fattori di rischio e la disregolazione del sistema nervoso autonomo, nello specifico, nella riduzione dell'attività parasimpatica: diabete, ipercolesterolemia, fumo di sigarette, ridotta attività fisica (Thayer & Brosschot, 2010). In generale, le sindromi metaboliche causano la demielinizzazione e la degenerazione assonale, ciò porta a dei danni a livello del sistema nervoso autonomo che aumentano il rischio di problemi cardiaci (Xhyheri et al., 2012). Il peso corporeo, l'attività fisica, il fumo sono fattori modificabili; attraverso l'azione di uno stile di vita più salutare si può ridurre l'incidenza di queste condizioni, aumentare il tono parasimpatico e ripristinare l'equilibrio autonomo. Considerata anche la depressione come un fattore di rischio indipendente per l'insorgere di patologie cardiache, è stato dimostrato che in pazienti che soffrono di depressione si registra una diminuzione della HRV dovuta ad una diminuzione dell'attività parasimpatica (Patron et al., 2014).

2.2.2. HRV e arteriosclerosi

Manfrini et al. hanno indagato la correlazione tra HRV e arteriosclerosi, la principale causa di cardiopatia ischemica. Lo scopo era quello di studiare l'associazione tra la disfunzione del sistema nervoso autonomo e il cambiamento nella morfologia dei vasi in stenosi, considerato che le fibre nervose circondano l'arteria e la loro funzionalità potrebbe essere alterata dalla presenza di placche tra l'intima e la tonaca avventizia. I risultati delle misure sulla HRV mostrano una ridotta attività parasimpatica, quindi bassi livelli di HF. I risultati ottenuti attraverso l'ecografia intravascolare

invece indicano un aumento della gravità della stenosi coronarica al diminuire dell'attività parasimpatica (Figura 7).

Inoltre, si è osservata un'associazione tra il rimodellamento espansivo dell'arteria e i bassi livelli di HF. Il rimodellamento espansivo e l'aumento della grandezza della placca vanno ad espandere verso l'esterno la parete del vaso su cui sono presenti le fibre nervose autonome (con prevalenza di quelle vagali), alterando la loro funzione. Dato che non si possiedono le conoscenze per trarre conclusioni di tipo causale, risulta valida anche l'ipotesi per cui sia la disregolazione del SNA a promuovere il rimodellamento espansivo; i due processi sono interconnessi e si influenzano a vicenda e, infatti, la disregolazione del sistema nervoso autonomo in pazienti cardiopatici rappresenta un segnale di rischio per la sindrome coronarica acuta e i possibili esiti negativi, come infarto acuto al miocardio e decesso (Manfrini et al., 2008).

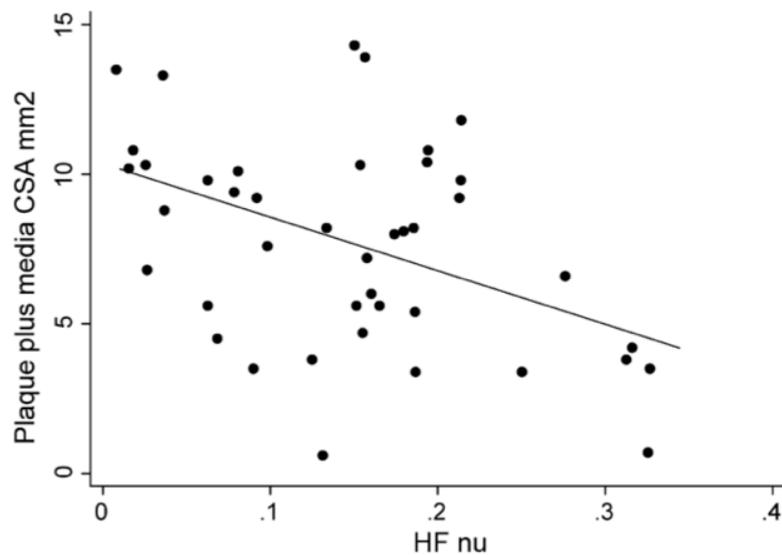


Figura 7. Correlazione negativa tra la gravità della arteriosclerosi coronarica e la riduzione dell'attività parasimpatica ($r = -0.34$, $p < 0.05$). (Manfrini et al., 2008)

2.3. RELAZIONE TRA HRV E STATO DI SALUTE MENTALE E FISICO

Le fluttuazioni nella frequenza cardiaca esprimono la capacità dell'organismo, e del cuore, di reagire alle stimolazioni. L'attività del sistema nervoso autonomo modifica il livello di arousal fisico e psicologico per consentire un'adeguata risposta e un efficace adattamento alle richieste dell'ambiente ed ai suoi cambiamenti e riflette l'influenza bidirezionale tra mente e corpo (Appelhans & Luecken., 2006; Shaffer & Ginsberg, 2017). Il sistema è funzionale alla sopravvivenza dell'individuo in quanto, la rapida capacità inibitoria del nervo vago mielinizzato facilita l'adattamento e il coinvolgimento con l'ambiente circostante quando è privo di potenziali pericoli o *stressor*; l'azione del sistema simpatico invece consente di convogliare l'attenzione e le energie per rispondere o fuggire da una potenziale minaccia (Quintana et al., 2012).

Si può considerare la HRV come un marcatore della flessibilità psicologica dell'individuo, intesa come la capacità di riconoscere e rispondere in maniera adattiva ai cambiamenti del contesto, di cambiare di prospettiva e comportamento se necessario, di utilizzare in maniera flessibile le proprie risorse mentali e di mantenere un equilibrio tra i vari aspetti della vita quotidiana, tra bisogni e desideri. (Kashdan & Rottenberg, 2010). Una elevata HRV riflette un equilibrio dinamico tra il sistema nervoso simpatico e parasimpatico. Al contrario, una riduzione di HRV riflette una sostanziale staticità dei due sistemi, e ciò può rendere l'individuo incapace di far fronte e reagire in maniera adattativa e di adottare strategie di coping adeguate ad affrontare gli eventi stressanti. (Kemp & Quintana, 2013). Ne consegue che il fenomeno ha un'ampia influenza sul controllo emotivo, sull'umore, sulla salute fisica e mentale, sia in condizioni quotidiane sia in condizioni cliniche. Nello specifico, la sua influenza è maggiore nelle situazioni in cui ci si trova a dover far fronte ad un evento inaspettato o particolarmente stressante, che richiede un'attenta e rapida risposta da parte dell'organismo. Una riduzione della HRV si associa a rigidità psicologica, che è uno dei maggiori fattori di rischio per l'insorgenza di psicopatologie come i disturbi d'ansia e dell'umore. Infatti, uno dei principali segni di malattia mentale, è la risposta invariata e stereotipata ai vari eventi (Kashdan & Rottenberg, 2010).

L'abilità di coinvolgimento sociale, il riconoscimento dello stato emotivo dell'altro sono elementi importanti per la salute mentale, poiché possono aiutare l'individuo a far fronte alle situazioni particolarmente stressanti o negative. Quintana et al. hanno studiato gli effetti della HRV sul coinvolgimento sociale attraverso un compito di riconoscimento emotivo. La cornice teorica era retta dalla teoria polivagale, secondo la quale, quando l'ambiente circostante è particolarmente stressante l'azione del nervo vago è inibita per consentire la risposta simpatica di tipo "*flight or fight*"; quando invece l'ambiente circostante viene percepito sicuro, l'azione del nervo vago rallenta il battito cardiaco e crea una condizione ottimale per la messa in atto di comportamenti prosociali di

ricerca, di coinvolgimento, partecipazione e affiliazione con gli altri. Dallo studio è emerso che una riduzione della HRV si associa a prestazioni peggiori nel compito. Dunque, una ridotta HRV, che dipende prevalentemente da una riduzione dell'azione nel nervo vago, riflette un'incapacità sociale ed emotiva che si riflette sul benessere psicologico dell'individuo (Quintana et al., 2012).

Il concetto di flessibilità psicologica può essere steso al concetto di resilienza, la capacità di mantenere o ristabilire uno stato di benessere e di equilibrio psicofisico nonostante un'esperienza particolarmente stressante. Si è confrontata la relazione LF/HF con i dati di questionari sulla resilienza in militari sottoposti a scene virtuali particolarmente stressanti. È emerso che il rapporto LF/HF, sembra riflettere un maggiore grado di resilienza agli eventi traumatici. Nello specifico la flessibilità nel passare da un maggior controllo parasimpatico a riposo, ad un maggior controllo simpatico dopo l'esposizione allo stressor riflette la capacità di affrontare l'evento traumatico, e ristabilire uno stato di benessere e di equilibrio in seguito (An & Rensberger, 2020).

3. INTRODUZIONE E IPOTESI SPERIMENTALI

La cardiopatia, e gli interventi di rivascolarizzazione, hanno un impatto significativo sulla vita dei pazienti e sia lo stato di salute fisico che mentale ne risentono notevolmente. La malattia, infatti, oltre a influenzare la capacità fisica, ha un impatto anche sullo stato emozionale, la socialità, l'autosufficienza e l'autoefficacia; inoltre, la cardiopatia stessa e i suoi correlati somatici, psicologici e comportamentali si rinforzano reciprocamente rendendo più complessa la riabilitazione (Rovai et al., 2015; Whooley et al., 2008). Essere affetti da cardiopatia ischemica può essere per questo considerato alla stregua di un evento stressante o traumatico; sono necessarie capacità nell'adottare strategie adeguate ad affrontarlo, sia sul piano fisico che mentale.

Il sistema nervoso autonomo modifica il livello di arousal fisico e psicologico per consentire un'adeguata risposta e un efficace adattamento alle richieste dell'ambiente ed ai suoi cambiamenti (Quintana et al., 2012). L'equilibrio dell'attività di sistema nervoso simpatico e sistema nervoso parasimpatico consente l'alternarsi di momenti di reattività in cui l'organismo è pronto a reagire e ai possibili *stressor* provenienti dall'esterno, o dall'interno, e momenti di riposo in cui l'organismo percepisce che l'ambiente intorno a sé è tornato sicuro e quindi può abbassare le difese, dedicarsi alla cura di sé, all'affiliazione sociale (Quintana et al., 2012). Un marcatore fisiologico in grado di registrare l'azione dinamica dei due sistemi è la HRV, ossia la variabilità della frequenza cardiaca. Fluttuazioni nella frequenza cardiaca esprimono la capacità dell'organismo, e del cuore, di reagire alle stimolazioni ambientali. Una HRV ridotta riflette un'alterazione della capacità del sistema nervoso autonomo di passare rapidamente da controllo simpatico a parasimpatico; l'individuo che vive un evento particolarmente stressante non riesce ad affrontarlo attraverso strategie di coping adattive (Shaffer et al., 2014). La HRV rappresenta infatti il substrato fisiologico della flessibilità psicologica intesa come la capacità di riconoscere e rispondere in maniera adattiva ai cambiamenti del contesto, di cambiare di prospettiva e comportamento se necessario, di utilizzare in maniera flessibile le proprie risorse mentali e di mantenere un equilibrio tra bisogni e desideri. Tutto questo ha un grande influenza sul benessere e sulla salute fisica e mentale, una diminuzione di HRV risulta correlata a diversi problemi di salute, fisici e mentali, dovuti alla rigidità psicologica di fronte ai cambiamenti dell'ambiente (Kashdan & Rottenberg, 2010). A livello riabilitativo, una ridotta HRV influenza la capacità di resilienza, ossia il ristabilire uno stato di benessere e di equilibrio psicofisico nonostante un'esperienza particolarmente stressante (An & Rensberger, 2020).

La HRV è ridotta in pazienti che soffrono di cardiopatia ischemica e risulta correlata con alcuni dei principali fattori di rischio di cardiopatia, tra cui ipertensione arteriosa (Schroeder et al., 2003), diabete, ipercolesterolemia, fumo di sigarette, ridotta attività fisica (Thayer & Brosschot, 2010 e arteriosclerosi (Manfrini et al., 2008). e con la probabilità di eventi cardiaci gravi (Shaffer et al., 2014).

In luce alle considerazioni fatte finora, questo studio mirava a indagare la correlazione tra lo stato di salute, fisico e mentale, dei pazienti che sono stati sottoposti ad angioplastica coronarica e l'alterazione della variabilità della frequenza cardiaca. Più precisamente si indaga l'alterazione della porzione di HRV dovuta alla modulazione parasimpatica, la vmHRV (*vagally-mediated HRV*).

Lo scopo era quello di indagare l'associazione tra HRV e percezione dello stato di salute fisico e mentale, in pazienti dopo l'intervento. Ci si aspettava che la HRV fosse positivamente correlata con lo stato di salute fisico e mentale di pazienti in fase di riabilitazione cardiologica.

4. MATERIALI E METODI

4.1. Partecipanti

Il presente studio è parte di un ampio progetto di ricerca che include l'unità di riabilitazione cardiaca dell'ULSS 6 Euganea (Padova, Italia) e l'unità di riabilitazione cardiaca dell'Ospedale San Marco (Venezia, Italia). I dati ottenuti presso l'ospedale di San Marco (Venezia, Italia) sono stati esclusi perché i pazienti sono stati reclutati al termine della prima riabilitazione cardiaca, mentre i pazienti dall'ULSS 6 Euganea (Padova, Italia) sono stati reclutati all'inizio della seconda riabilitazione cardiaca. Dopo l'approvazione del comitato etico locale, a 386 pazienti dell'unità di riabilitazione cardiaca di Padova è stato proposto di partecipare allo studio da dicembre 2017 a febbraio 2019, prima della pandemia da COVID-19. Dei 386 pazienti a cui è stato proposto lo studio, 317 partecipanti hanno accettato di partecipare. Per l'obiettivo di questo studio si sono tenuti in considerazione solo i pazienti che sono stati sottoposti ad angioplastica coronarica, dunque, 96 pazienti (30%) sono stati esclusi perché sottoposti ad altri interventi di rivascularizzazione. Inoltre, 25 (7.8 %) pazienti sono stati esclusi a causa della presenza di artefatti nell'elettrocardiogramma (ECG); altri 5 (1.5 %) sono stati esclusi per episodi cerebrovascolari; infine, altri due pazienti sono stati esclusi rispettivamente per dati mancanti al questionario e perché in terapia psicofarmacologica. Il campione finale era dunque composto da 189 pazienti. Di questi, la maggior parte erano uomini (167, 88%) con un'età media di 61 anni (DS = 9.64). Di seguito sono riportate le statistiche descrittive delle variabili biomediche e sociodemografiche (vedi Tabella 1).

Variabili	Media (SD) o N (%)	Min.	Max.
Età (anni)	61.38 (9.64)	41	84
BMI (Kg/m²)	26.99 (3.48)	19.4	40.1
Minuti di camminata in una settimana (minuti)	210.66 (256.25)	0	1890
Genere (M)	167 (89%)	-	-
Fumo			
Non fumatore	57 (30%)	-	-
Ex fumatore (da meno di un anno)	75 (40%)	-	-
Fumatore	56 (30%)	-	-

Tabella 1. La tabella mostra media e deviazione standard (SD), valore minimo e valore massimo delle variabili continue e frequenza (%) delle variabili categoriali. BMI = indice di massa corporea

4.2. Strumenti

12-Item Short-Form Health Survey (SF-12)

È un questionario self-report¹ che indaga lo stato di salute fisico e mentale, può essere considerato come una misura generica della qualità di vita dell'individuo. Rappresenta la forma breve dello Short-Form Health Survey 36 (SF-36), un questionario sviluppato nel 1992 composto da 36 item, raggruppati in 8 domini o scale (funzionalità fisica, limitazioni fisiche dovute allo stato di salute, dolore corporeo, percezione generale di salute, vitalità, funzionamento sociale, limitazioni dovute a problemi emozionali, salute mentale). Le 8 scale a loro volta individuano due dimensioni sommarie: la sintesi dei componenti fisici (PCS) e la sintesi delle componenti mentali (MCS); le due componenti sono tra loro indipendenti (Ware et al., 1993). I risultati, per ciascuna delle 8 scale, vengono standardizzati su una media di 50 e una deviazione standard di 10 (riferiti alla popolazione generale americana); dunque se in una scala si ottiene un punteggio inferiore a 50 (± 10) quella dimensione di salute risulta sotto la media. Lo stesso scoring viene utilizzato per PCS e MCS (Ware,

¹ I questionari self-report sono dei questionari che prevedono l'autosomministrazione e dai cui risultati si risale ad una descrizione del soggetto rispetto alle variabili indagate.

2000). Il questionario è stato validato in 9 paesi Europei (inclusa l'Italia) e usando valori standard paese-specifico, si sono ottenuti risultati altamente correlati con la versione originale (Ware et al., 1998). Una forma più breve dell'SF-36 è lo Short Form Health Questionnaire 12 (SF-12): dei 36 item originali sono stati inclusi 10 item riferiti agli 8 domini presi in considerazione dalla scala. Inoltre, ne sono stati aggiunti 2 per avere un riferimento ad ogni dominio originario. L'SF-12 così creato era in grado di spiegare più del 90% della varianza sia nella componente fisica, sia in quella mentale (Gandek et al., 1998; Ware et al., 1996). Questi dati suggeriscono che le norme e le linee guida per lo scoring dell'SF-36 possono essere usate anche per la sua versione abbreviata. L'SF-12 è stata validata in 9 paesi Europei (inclusa l'Italia) (Gandek et al., 1998).

Registrazione delle HRV

L'elettrocardiogramma di ogni paziente è stato registrato a riposo per 5 minuti. Prima della seduta di registrazione i partecipanti sono stati invitati a non parlare e limitare i movimenti per tutta la sua durata, al fine di ridurre gli artefatti di movimento. Le registrazioni sono state effettuate in posizione seduta. L'applicazione degli elettrodi per la registrazione dell'elettrocardiogramma è stata preceduta da pulizia e dermoabrasione della pelle. Il segnale ECG è stato registrato attraverso elettrodi d'argento rivestiti di cloruro di argento (Ag/AgCl) posizionati seguendo la seconda derivazione della configurazione di Einthoven. Il segnale è stato filtrato con un filtro passa-banda (1-100 Hz) e campionato a 256 Hz. In seguito, il tracciato è stato analizzato visivamente in modo da correggere eventuali artefatti. Gli intervalli inter-battito sono stati computati attraverso l'analisi dei picchi R. Gli indici frequenza-dominio dell'HRV sono stati calcolati utilizzando Kubios HRV Analysis software 2.2 (Matlab, Kupio, Finland). Le alte frequenze (HF, 0.15-0.40 Hz) dell'HRV, espresse in ms^2 , sono una misura attendibile della modulazione del sistema nervoso parasimpatico sul nodo seno-atriale in risposta ai cambiamenti interni ed esterni (Shaffer et al., 2014). In questo studio si è scelto di osservare le oscillazioni delle HF come indice della modulazione vagale dell'influenza vagale sul cuore. In accordo con le raccomandazioni attuali (Laborde et al., 2017), è stata applicata una trasformazione logaritmica all'indice HF per rendere la sua distribuzione adatta ad analisi lineari. Per le analisi, verrà infatti utilizzato il logaritmo naturale delle HF ($\ln HF$).

4.3. Procedura

Una volta letto, compreso e firmato il consenso informato, ciascun paziente si è sottoposto alla valutazione durante il primo giorno di riabilitazione presso l'unità di riabilitazione cardiologica, ULSS 6 Euganea (Padova, Italia).

La valutazione è stata condotta individualmente in un ambiente tranquillo e isolato. Inizialmente, attraverso un'intervista, sono stati raccolti i dati relativi alle variabili sociodemografiche (età, sesso e livello di istruzione) e alle abitudini di vita, incluso l'abitudine al fumo e l'attività fisica, definita in minuti di camminata alla settimana. In seguito, sono state effettuate le registrazioni fisiologiche; il segnale ECG è stato registrato per 5 minuti a riposo, dopo 10 minuti di adattamento ai sensori.

Infine, è stato somministrato il questionario SF-12 per valutare lo stato di salute fisico e mentale dei pazienti.

I dati biomedici sono stati ottenuti dalle cartelle cliniche dei pazienti, in particolare: indice di massa corporea (BMI), tipi di intervento, giorni dall'intervento, storia di precedenti eventi cardiovascolari, fattori di rischio (ipertensione, diabete, aritmia, dislipidemia) e trattamento farmacologico in corso.

4.4. Analisi dei dati

L'analisi dei dati è stata condotta usando il software Rstudio (versione 4.3.1). Sono state calcolate le statistiche descrittive per ciascuna variabile di interesse (vedi Tabella 2). Per verificare le ipotesi sperimentali, inizialmente è stato eseguito il test di correlazione di Pearson (considerando statisticamente significativo un valore di $p < 0.05$) tra i punteggi al questionario SF-12, separatamente per la dimensione di salute fisica (SF-SF) e salute mentale (SF-SM), e l'lnHF come indice della vmHRV. Lo scopo era verificare se ci fosse una correlazione significativa tra le due dimensioni, e se quindi potesse sussistere una relazione tra vmHRV e stato di salute fisico e/o mentale in pazienti sottoposti ad angioplastica coronarica. In seguito, è stata condotta l'analisi di regressione lineare attraverso due modelli distinti:

1. Per quanto riguarda il primo modello, il punteggio all'SF-SF è stato incluso come variabile dipendente, mentre la variabile dipendente era costituita dall'lnHF. Inoltre l'età, il genere, il BMI e l'attività fisica (i.e., minuti di camminata a settimana) dei partecipanti sono state incluse come covariate. Lo scopo è stato osservare la relazione tra lnHF e stato di salute fisico e verificare se l'effetto di alcune variabili individuali fosse in grado di predire meglio i risultati al SF-12 per la salute fisica, rispetto al lnHF.

2. Per quanto riguarda il secondo modello, il punteggio all'SF-SM è stato incluso come variabile dipendente, mentre la variabile dipendente era costituita dall'lnHF. Inoltre l'età, il genere, il BMI e l'attività fisica (i.e., minuti di camminata a settimana) dei partecipanti sono state incluse come covariate. Lo scopo è stato osservare la relazione tra lnHF e stato di salute fisico e verificare se l'effetto di alcune variabili individuali fosse in grado di predire meglio i risultati al SF-12 per la salute fisica, rispetto al lnHF.

	Media (DS)	Min.	Max.
lnHF	5.07 (1.25)	1.08	8.63
SF - SF	41.83 (9.38)	17.61	59.90
SF - SM	45.84 (10.72)	14.35	65.02

Tabella 2. *Statistiche descrittive delle misure fisiologiche e psicologiche.* lnHF = logaritmo naturale delle alte frequenze della variabilità della frequenza cardiaca; SF-SF = Short Form Health Survey 12 (sottoscala per la salute fisica); SF-SM = Short Form Health Survey 12 (sottoscala per la salute mentale).

5. RISULTATI

Eseguendo il test di correlazione di Pearson, tra stato di salute fisica (SF-SF) e la variabilità di frequenza cardiaca (lnHF) non è stata trovata alcuna correlazione significativa ($t(186) = 0.23, p = 0.815$). Ugualmente, tra lo stato di salute mentale (SF-SM) e la variabilità della frequenza cardiaca (lnHF) non è stata trovata alcuna correlazione significativa ($t(186) = -0.04, p = 0.968$). Vedi Figura 8 per i rispettivi grafici di correlazione.

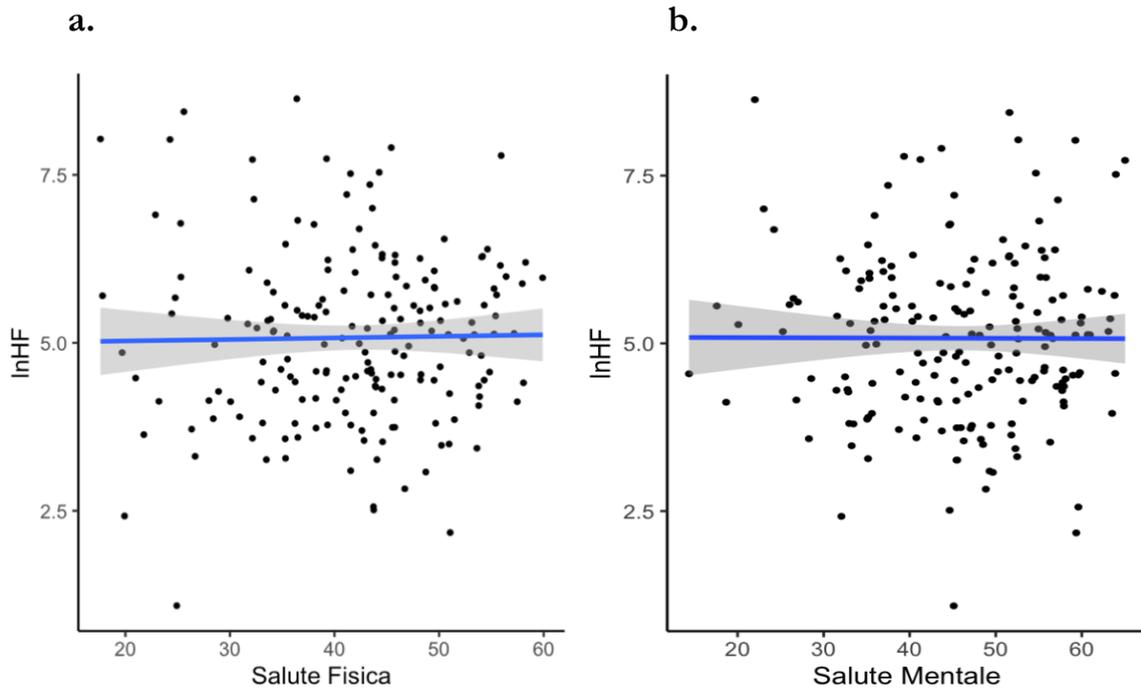


Figura 8. *Pannello a.* Grafico di correlazione tra lnHF e salute fisica (SF-SF). *Pannello b.* Grafico di correlazione tra lnHF e salute mentale (SF-SM).

Modelli di regressione

Dal primo modello di regressione, è emersa una relazione marginalmente significativa tra lo stato di salute fisico e il BMI ($t(182) = 1.95, p = .052$). La direzione della relazione è positiva, dunque all'aumentare dell'indice di massa corporeo (kg/m^2) si osserva un aumento dei punteggi al questionario, per la dimensione relativa allo stato di salute fisica. Non si riscontrano altre correlazioni significative, ad indicare che nessuna variabile in esame ha una relazione significativa con i punteggi alla scala della salute fisica dell'SF-12 (vedi Tabella 3).

Dal secondo modello di regressione, è emersa una relazione significativa tra lo stato di salute mentale e i minuti di camminata a settimana ($t(182) = 2.59, p = 0.010$). La direzione della relazione è positiva, dunque all'aumentare dei minuti di camminata a settimana, dunque all'aumentare dell'attività fisica, si osserva un aumento dei punteggi al questionario SF-12 per la dimensione relativa allo stato di salute mentale. Non si riscontrano altre correlazioni significative (Vedi Tabella 4).

	<i>b</i>	Err. Std.	<i>t</i>	<i>p</i> value
Genere	3.81	2.18	1.74	.083
Età	0.05	0.07	0.76	.448
BMI	0.39	0.20	1.95	.052.
Minuti di camminata alla settimana	0.00	0.00	1.30	.193
lnHF	0.36	0.55	0.66	.507

Tabella 3. Analisi di regressione lineare tra i dati del SF-12 per lo stato di salute fisico e la HRV, riflessa dall'lnHF. BMI = Indice di massa corporea (kg/m²); lnHF = logaritmo naturale delle alte frequenze dell'Heart Rate Variability.

Note: * = $p < .05$

	<i>b</i>	Err. Std.	<i>t</i>	<i>p</i> value
Genere	4.44	2.46	1.80	.073.
Età	0.07	0.08	0.96	.333
BMI	0.35	0.22	1.54	.125
Minuti di camminata alla settimana	0.00	0.00	2.59	.010 *
lnHF	0.19	0.62	0.35	.753

Tabella 4. Analisi di regressione lineare tra i dati del SF-12 per lo stato di salute mentale e la HRV, riflessa dall'lnHF. BMI = Indice di massa corporea (kg/m²); lnHF = logaritmo naturale delle alte frequenze dell'Heart Rate Variability.

Note: * = $p < .05$.

6. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Questo studio mirava ad indagare la relazione tra la HRV, nello specifico la componente legata all'attività vagale, e lo stato di salute mentale e fisico dei pazienti cardiopatici sottoposti ad angioplastica coronarica. Nello specifico, si voleva osservare se una ridotta vmHRV fosse associata a un peggiore stato di salute fisico e/o mentale percepito.

In riferimento alla prima ipotesi sperimentale, i dati non mostrano alcuna correlazione significativa tra lo stato di salute fisica dei pazienti e la modulazione vagale dell'attività cardiaca, misurata attraverso il lnHF. Questi risultati sembrano essere in contrasto con alcune evidenze della letteratura. Uno studio su individui anziani mostra come ad un aumento dell'attività fisica si associ un aumento dell'attività vagale; inoltre evidenzia la presenza di una relazione significativa tra i risultati al SF-36 e il rapporto HF/(HF+LF), considerato un indice dell'equilibrio simpato-vagale, in riferimento alla componente parasimpatica (Buchheit et al., 2005). Tuttavia, questi risultati non sono interamente confrontabili con il nostro studio. Lo studio sopracitato utilizza il metodo Holter per eseguire l'ECG e differenti indici di HRV per indagare il ruolo della componente vagale.

In riferimento alla seconda ipotesi sperimentale, i dati non mostrano alcuna correlazione significativa tra lo stato di salute mentale dei pazienti e la modulazione vagale dell'attività cardiaca, misurata attraverso il lnHF; anche questo risultato sembra essere in contrasto con i dati presenti in letteratura. La HRV risulta essere correlata con molte dimensioni legate alla salute mentale e inoltre rappresenta un indice di benessere per l'individuo (Geisler & Weber, 2010); è stato dimostrato che la depressione si associa a una riduzione dell'HRV in seguito all'intervento di rivascolarizzazione, e che questa relazione è mediata dalla soppressione emotiva (Patron et al., 2014). Alcuni di questi dati (Geisler & Weber, 2010) non sono interamente confrontabili con il nostro studio perché la registrazione della HRV è stata effettuata attraverso un dispositivo di registrazione della frequenza cardiaca che differisce dall'ECG standard.

È possibile spiegare l'assenza di correlazioni significative in questo studio analizzando le caratteristiche cliniche dei partecipanti. In questo studio si sono presi in esame unicamente i pazienti sottoposti ad angioplastica coronarica, escludendo i pazienti sottoposti a bypass coronarico. Il CABG è un intervento di rivascolarizzazione altamente invasivo indicato per i casi gravi di cardiopatia, viene eseguito a cuore aperto, richiede un lungo periodo di riabilitazione (Head et al., 2017). La PCI, invece, è un intervento non altamente invasivo che generalmente viene eseguito quando la cardiopatia e i sintomi a essa associati sono meno gravi (Alexander & Smith, 2016). In uno studio è stata misurata la HRV in pazienti cardiopatici (età media: 64 anni) prima e 6 mesi dopo l'intervento di rivascolarizzazione. I pazienti erano stati sottoposti a PCI o CABG: coloro che erano stati sottoposti a CABG presentavano una sintomatologia più grave per la

presenza di diabete e una maggior prevalenza di vasi ostruiti. I risultati mostrano che 6 mesi dopo l'intervento la HRV era ridotta nei pazienti sottoposti a CABG e invece, non vi era alcuna alterazione significativa della HRV nei pazienti sottoposti a PCI (Santangeli et al., 2008). Da tenere in considerazione che nello studio citato gli indici di HRV soggetti a diminuzione dopo il CABG erano l'SDNN e l'PLF, e le misure sono state eseguite 6 mesi dopo l'intervento. In linea con questi risultati, una riduzione della HRV, prevalentemente delle LF, è stata misurata 3 mesi dopo un intervento di CABG, e si è attenuata nel corso di un anno (Cygankiewicz et al., 2004). In questo studio, invece, si sono prese in esame solo le HF e la HRV è stata registrata circa un mese dopo l'intervento.

Come ampiamente descritto in letteratura la HRV funge da valido marcatore della salute cardiaca, la sua diminuzione correla con la cardiopatia e la sintomatologia associata e riflette un'alterazione della sana attività del cuore (Shaffer et al., 2014). L'intervento di bypass coronarico, eseguito a cuore aperto, ha un grande impatto sulla funzionalità cardiaca del paziente. Si suppone che la manipolazione dei tessuti durante l'intervento e le altre procedure (anestesia prolungata, impianto di circolazione extra-corporea) possano alterare il normale equilibrio del sistema nervoso autonomo, condizione che si riflette in una riduzione di HRV. La PCI, al contrario, viene eseguita inserendo un catetere percutaneo e il paziente è anestetizzato localmente. L'intervento risulta essere molto meno invasivo e dunque potrebbe alterare meno la normale attività autonoma vagale. Se si considera la dimensione pre-operatoria, come detto sopra, la PCI viene eseguita nei casi in cui la sintomatologia è meno grave (Alexander & Smith, 2016). Si ipotizza dunque che il campione di pazienti preso in esame non presenti uno stato di compromissione grave da associarsi a evidenti riduzioni nella HRV. Essendo lo stato di salute iniziale non altamente compromesso, i cambiamenti in seguito all'intervento possono non essere significativi, sia a livello della regolazione autonoma sia nello stato di salute percepito.

In riferimento ai dati sullo stato di salute fisico e mentale dopo l'intervento, si possono trarre conclusioni simili. Nello studio svolto da Patron et al. (2014) si sono presi in esame pazienti cardiopatici sottoposti ad un intervento di bypass coronarico; Se si considerano gli interventi di rivascolarizzazione alla stregua di "eventi traumatici", il CABG risulta di certo più invalidante rispetto la PCI. Cohen et al., in uno studio del 2011, hanno messo a confronto PCI e CABG, in relazione allo stato di salute generale post-operatorio misurato tramite il questionario SF-36. È emerso che nel breve periodo, un mese dopo l'intervento, la PCI mostrava un netto miglioramento in tre dimensioni relative allo stato di salute fisica e un miglioramento, seppur di minore entità, nelle dimensioni relative alla salute mentale. (Cohen et al., 2011); le differenze tendono a sparire dopo 6 e 12 mesi. Nel nostro studio, le valutazioni sono state fatte circa un mese dopo l'intervento,

quindi è plausibile che lo stato di salute globale, sebbene inferiore alla media a causa degli effetti generali della cardiopatia e dell'angina, goda degli effetti positivi della PCI. Forse con il procedere dei mesi gli effetti positivi della PCI tenderebbero a ridursi, per il rischio di restenosi, mentre potrebbero emergere gli effetti positivi del CAGB.

In linea con la letteratura, la diminuzione di HRV risulta correlata alla sintomatologia depressiva e/o ansiosa (Carney et al., 2002; Patron et al., 2014; Kemp & Quintana, 2013). Kemp e Quintana hanno sottolineato che il disturbo depressivo si associa ad una riduzione della HRV, e la riduzione è maggiore quando è presente una comorbidità con il disturbo d'ansia generalizzata (Kemp & Quintana, 2013). È stato inoltre evidenziato che in pazienti cardiopatici, si registra una riduzione di HRV maggiore in coloro che presentano una sintomatologia depressiva, rispetto ai pazienti sani (Carney et al., 2002). Si ipotizza, dunque, che ci sia un'associazione tra depressione e/o ansia e riduzione di HRV in pazienti cardiopatici. In questo studio si è misurato unicamente lo stato di salute generale dei pazienti, si può supporre che l'SF-12 non sia uno strumento adatto a valutare le dimensioni relative a disturbi depressivi e/o d'ansia.

Prendendo ora in esame i due modelli di regressione, è stata individuata una relazione positiva marginalmente significativa tra lo stato di salute fisico e il BMI. La letteratura in tema non mostra risultati coerenti. In uno studio si è individuata una relazione negativa tra i punteggi all'SF-12 per la misura della salute fisica e il BMI in pazienti obesi, in particolare ad un maggiore BMI era associato un punteggio all'SF-12 per la salute fisica più basso (Müller-Nordhorn et al., 2014). In un altro studio, che invece si poneva l'obiettivo di indagare l'effetto del BMI sugli esiti a lungo termine della PCI, è emerso che in pazienti normopeso o sottopeso si riscontra un più alto rischio di complicazioni e mortalità dopo l'intervento di rivascolarizzazione (Gruberg et al., 2002). In relazione al nostro studio, è da tenere in considerazione il contesto clinico in cui questo ha avuto luogo. In questo contesto, un maggiore BMI potrebbe rappresentare un indice di un miglior stato di salute nei pazienti che hanno subito un intervento di rivascolarizzazione.

Non è stata trovata alcun'altra relazione significativa tra lo stato di salute fisico e le altre covariate in esame (genere, età, minuti di camminata a settimana). In linea con la letteratura (Buchheit et al., 2005), ci si sarebbe aspettato di trovare una correlazione tra lo stato di salute fisica ed i minuti di camminata a settimana.

In riferimento al modello di regressione della salute mentale, si è individuata una correlazione significativa con i minuti di camminata a settimana, questo risultato è in linea con la letteratura in quando è stato ampiamente dimostrato che lo stato di salute mentale sia correlato all'attività fisica (McAuley et al., 2006).

Nonostante nel lavoro di McAuley et al. lo stato di salute mentale si sia indagato attraverso l'SF-12, l'attività fisica è stata misurata in maniera più specifica. Si può supporre che il metodo di valutazione dell'attività fisica in minuti a settimana vada affiancato ad altre misure dell'attività fisica del paziente.

Non sono emerse correlazioni significative con le altre covariate (genere, età, BMI), nonostante nello studio sopracitato di Müller – Nordhorn sia stata trovata una piccola ma significativa relazione tra l'aumento del BMI e migliori risultati nella misura dello stato di salute mentale nel SF-12 (Müller-Nordhorn et al., 2014).

Uno dei principali limiti di questo studio è stata la modalità di valutazione dello stato di salute fisico e mentale del paziente, indagato unicamente attraverso un questionario self-report. Una misura di questo tipo può essere utile per misurare lo stato generale di salute del paziente, ma risulta poco efficace nel caso in cui si debbano indagare dimensioni specifiche. Infatti, in questo studio mancano strumenti specifici per la valutazione di depressione e ansia che potrebbero misurare sintomi maggiormente associati alla HRV.

Cercando di spiegare l'assenza di correlazione sono emerse ipotesi che dovranno essere indagate attraverso ulteriori studi e con diverse variabili prese in esame.

In conclusione, questo studio ha consentito di approfondire ulteriormente la relazione mente-corpo; l'OMS definisce lo stato di salute come uno stato di benessere, fisico, mentale e sociale, e non solo l'assenza di malattia o infermità (OMS, 1986). Nella valutazione degli interventi per gestire le malattie cardiache, si dovrebbero considerare anche misure relative allo stato mentale e alla qualità di vita del paziente prima e dopo l'intervento, e non solo l'efficacia clinica e procedurale dell'intervento. Attraverso l'analisi della qualità di vita nei pazienti, si ottengono informazioni riguardo l'impatto del trattamento e il disagio nella vita quotidiana, la percezione del paziente sugli effetti e sul disturbo, il bisogno da parte del paziente di supporto fisico, sociale ed emotivo durante la malattia. Un ulteriore approfondimento sulla relazione tra cardiopatia, stato di salute e HRV potrebbe dare informazioni per comprendere meglio gli effetti della malattia sulla salute del paziente, a livello fisico e mentale, e per comprendere quali possano essere i fattori, anche potenzialmente manipolabili, che possono sottostare a questa relazione.

Tutto questo con lo scopo di poter organizzare al meglio il percorso di riabilitazione in modo da tutelare sia la dimensioni fisica che quella emotiva e mentale, per consentire il recupero delle attività quotidiane e dello stato di benessere.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- An, E., Noltz, A. A. T., Amano, S. S., Rizzo, A. A., Buckwalter, J. G., & Rensberger, J. (2020). Heart Rate Variability as an Index of Resilience. *Military Medicine*, 185(3–4), 363–369.
- Alexander, J. H., & Smith, P. K. (2016). Coronary-Artery Bypass Grafting. *New England Journal of Medicine*, 374(20), 1954–1964.
- Appelhans, B. M., & Luecken, L. J. (2006). Heart Rate Variability as an Index of Regulated Emotional Responding. *Review of General Psychology*, 10(3), 229–240.
- Barton, M., Grüntzig, J., Husmann, M., & Rösch, J. (2014). Balloon Angioplasty—The Legacy of Andreas Grüntzig, M.D. (1939-1985). *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 1, 15.
- Bisciglia, A., Pasceri, V., Irini, D., Varveri, A., & Speciale, G. (s.d.). Risk Factors for Ischemic Heart Disease. *Reviews on Recent Clinical Trials*, 14(2), 86–94.
- Boden, W. E., O'Rourke, R. A., Teo, K. K., Hartigan, P. M., Maron, D. J., Kostuk, W. J., Knudtson, M., Dada, M., Casperson, P., Harris, C. L., Chaitman, B. R., Shaw, L., Gosselin, G., Nawaz, S., Title, L. M., Gau, G., Blaustein, A. S., Booth, D. C., Bates, E. R., ... Weintraub, W. S. (2007). Optimal Medical Therapy with or without PCI for Stable Coronary Disease. *New England Journal of Medicine*, 356(15), 1503–1516.
- Borkon, A. M., Muehlebach, G. F., House, J., Marso, S. P., & Spertus, J. A. (2002). A comparison of the recovery of health status after percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass. *The Annals of Thoracic Surgery*, 74(5), 1526–1530.
- Buchheit, M., Simon, C., Charloux, A., Doutreleau, S., Piquard, F., & Brandenberger, G. (2005). Heart rate variability and intensity of habitual physical activity in middle-aged persons. *Medicine and science in sports and exercise*, 37(9), 1530.
- Carney, R. M., Freedland, K. E., Miller, G. E., & Jaffe, A. S. (2002). Depression as a risk factor for cardiac mortality and morbidity A review of potential mechanisms. *Journal of Psychosomatic Research*, 6.
- Cepeda-Valery, B., Cheong, A. P., Lee, A., & Yan, B. P. (2011). Measuring health related quality of life in coronary heart disease: The importance of feeling well. *International Journal of Cardiology*, 149(1), 4–9.
- Cohen, D. J., Van Hout, B., Serruys, P. W., Mohr, F. W., Macaya, C., den Heijer, P., Vrakking, M. M., Wang, K., Mahoney, E. M., Audi, S., Leadley, K., Dawkins, K. D., & Kappetein, A. P. (2011). Quality of Life after PCI with Drug-Eluting Stents or Coronary-Artery Bypass Surgery. *New England Journal of Medicine*, 364(11), 1016–1026.

- Cygankiewicz, I., Wranicz, J. K., Bolinska, H., Zaslonka, J., Jaszewski, R., & Zareba, W. (2004). Influence of coronary artery bypass grafting on heart rate turbulence parameters. *The American Journal of Cardiology*, *94*(2), 186–189.
- DeVon, H. A., & Zerwic, J. J. (2003). The Symptoms of Unstable Angina: Do Women and Men Differ? *Nursing Research*, *52*(2), 108–118.
- Fihn, S. D., Gardin, J. M., Abrams, J., Berra, K., Blankenship, J. C., Dallas, A. P., Douglas, P. S., Foody, J. M., Gerber, T. C., Hinderliter, A. L., King, S. B., Kligfield, P. D., Krumholz, H. M., Kwong, R. Y. K., Lim, M. J., Linderbaum, J. A., Mack, M. J., Munger, M. A., Prager, R. L., ... Williams, S. V. (2012). 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease. *Journal of the American College of Cardiology*, *60*(24), e44–e164.
- Gandek, B., Ware, J. E., Aaronson, N. K., Apolone, G., Bjorner, J. B., Brazier, J. E., Bullinger, M., Kaasa, S., Leplege, A., Prieto, L., & Sullivan, M. (1998). Cross-Validation of Item Selection and Scoring for the SF-12 Health Survey in Nine Countries: Results from the IQOLA Project. *Journal of Clinical Epidemiology*, *51*(11), 1171–1178.
- Geisler, F. C. M., Vennewald, N., Kubiak, T., & Weber, H. (2010). The impact of heart rate variability on subjective well-being is mediated by emotion regulation. *Personality and Individual Differences*, *49*(7), 723–728.
- Global Health Estimates: Life expectancy and leading causes of death and disability. (s.d.). <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates>
- Grines, C. L., Cox, D. A., Stone, G. W., Garcia, E., Mattos, L. A., Giambartolomei, A., Brodie, B. R., Madonna, O., Eijgelshoven, M., Lansky, A. J., O'Neill, W. W., & Morice, M.-C. (1999). Coronary Angioplasty with or without Stent Implantation for Acute Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*, *341*(26), 1949–1956.
- Gu, G., Zhou, Y., Zhang, Y., & Cui, W. (2016). Increased prevalence of anxiety and depression symptoms in patients with coronary artery disease before and after percutaneous coronary intervention treatment. *BMC Psychiatry*, *16*(1), 259.
- Gruberg, L., Weissman, N. J., Waksman, R., Fuchs, S., Deible, R., Pinnow, E. E., Ahmed, L. M., Kent, K. M., Pichard, A. D., Suddath, W. O., Satler, L. F., & Lindsay, J. (2002). The impact of obesity on the short-term and long-term outcomes after percutaneous coronary intervention: The obesity paradox? *Journal of the American College of Cardiology*, *39*(4).
- Head, S. J., Milojevic, M., Taggart, D. P., & Puskas, J. D. (2017). Current Practice of State-of-the-Art Surgical Coronary Revascularization. *Circulation*, *136*(14), 1331–1345.

- Huffman, J. C., Celano, C. M., Beach, S. R., Motiwala, S. R., & Januzzi, J. L. (2013). Depression and Cardiac Disease: Epidemiology, Mechanisms, and Diagnosis. *Cardiovascular Psychiatry and Neurology*, 2013, 1–14.
- Jensen, R. V., Hjortbak, M. V., & Bøtker, H. E. (2020). Ischemic Heart Disease: An Update. *Seminars in Nuclear Medicine*, 50(3), 195–207.
- Kashdan, T. B., & Rottenberg, J. (2010). Psychological flexibility as a fundamental aspect of health. *Clinical Psychology Review*, 30(7), 865–878.
- Kemp, A. H., & Quintana, D. S. (2013). The relationship between mental and physical health: Insights from the study of heart rate variability. *International Journal of Psychophysiology*, 89(3), 288–296.
- Kim, Y. (2022). Health-Related Quality of Life in Patients With Coronary Artery Disease Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Cross-Sectional Study. *Journal of Nursing Research*, 30(1), e186.
- Kligfield, P., & Lauer, M. S. (2006). Exercise Electrocardiogram Testing. *Circulation*, 114(19), 2070–2082.
- Kring, A. M., Johnson, S. L., Davidson, G. C., & Neale, J. M. (2016). *Abnormal psychology* (13th ed.). John Wiley & Sons.
- Kuss, O., Schumann, B., Kluttig, A., Greiser, K. H., & Haerting, J. (2008). Time domain parameters can be estimated with less statistical error than frequency domain parameters in the analysis of heart rate variability. *Journal of Electrocardiology*, 41(4), 287–291.
- Laborde, S., Mosley, E., & Thayer, J. F. (2017). Heart Rate Variability and Cardiac Vagal Tone in Psychophysiological Research – Recommendations for Experiment Planning, Data Analysis, and Data Reporting. *Frontiers in Psychology*, 8.
- Lamy, A., Devereaux, P. J., Prabhakaran, D., Taggart, D. P., Hu, S., Paolasso, E., Straka, Z., Piegas, L. S., Akar, A. R., Jain, A. R., Noiseux, N., Padmanabhan, C., Bahamondes, J.-C., Novick, R. J., Vaijyanath, P., Reddy, S., Tao, L., Olavegogeoascoechea, P. A., Airan, B., ... Yusuf, S. (2012). Off-Pump or On-Pump Coronary-Artery Bypass Grafting at 30 Days. *New England Journal of Medicine*, 366(16), 1489–1497.
- Libby, P., Buring, J. E., Badimon, L., Hansson, G. K., Deanfield, J., Bittencourt, M. S., Tokgözoğlu, L., & Lewis, E. F. (2019). Atherosclerosis. *Nature Reviews Disease Primers*, 5(1).
- Malik, T. F., & Tivakaran, V. S. (2022). Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

- Manfrini, O., Pizzi, C., Viecca, M., & Bugiardini, R. (2008). Abnormalities of cardiac autonomic nervous activity correlate with expansive coronary artery remodeling. *Atherosclerosis*, *197*(1), 183–189.
- Nordfonn, O. K., Morken, I. M., Bru, L. E., & Husebø, A. M. L. (2019). Patients' experience with heart failure treatment and self-care—A qualitative study exploring the burden of treatment. *Journal of Clinical Nursing*, *28*(9–10), 1782–1793.
- McAuley, E., Konopack, J. F., Motl, R. W., Morris, K. S., Doerksen, S. E., & Rosengren, K. R. (2006). Physical activity and quality of life in older adults: Influence of health status and self-efficacy. *Annals of Behavioral Medicine*, *31*(1), 99.
- McCraty, R., Atkinson, M., Tomasino, D., & Bradley, R. T. (2009). The coherent heart heart-brain interactions, psychophysiological coherence, and the emergence of system-wide order. *Integral Review: A Transdisciplinary & Transcultural Journal for New Thought, Research, & Praxis*, *5*(2).
- Müller-Nordhorn, J., Muckelbauer, R., Englert, H., Grittner, U., Berger, H., Sonntag, F., Völler, H., Prugger, C., Wegscheider, K., Katus, H. A., & Willich, S. N. (2014). Longitudinal Association between Body Mass Index and Health-Related Quality of Life. *PLoS ONE*, *9*(3), e93071.
- Ohman, E. M. (2016). Chronic Stable Angina. *New England Journal of Medicine*, *374*(12), 1167–1176.
- Patron, E., Messerotti Benvenuti, S., Favretto, G., Gasparotto, R., & Palomba, D. (2014). Depression and reduced heart rate variability after cardiac surgery: The mediating role of emotion regulation. *Autonomic Neuroscience*, *180*, 53–58.
- Quintana, D. S., Guastella, A. J., Outhred, T., Hickie, I. B., & Kemp, A. H. (2012). Heart rate variability is associated with emotion recognition: Direct evidence for a relationship between the autonomic nervous system and social cognition. *International Journal of Psychophysiology*, *86*(2), 168–172.
- Rajendra Acharya, U., Paul Joseph, K., Kannathal, N., Lim, C. M., & Suri, J. S. (2006). Heart rate variability: A review. *Medical and Biological Engineering and Computing*, *44*(12), 1031–1051.
- Rovai, D., Giannesi, D., Andreassi, M. G., Gentili, C., Pingitore, A., Glauber, M., & Gemignani, A. (2015). Mind injuries after cardiac surgery. *Journal of Cardiovascular Medicine*, *16*(12), 844–851.

- Santangeli, P., Sgueglia, G. A., Sestito, A., Lamendola, P., Mariani, L., Infusino, F., Niccoli, G., Crea, F., & Lanza, G. A. (2008). Different effect of percutaneous and surgical coronary revascularization on cardiac autonomic function and inflammation in patients with stable angina. *International Journal of Cardiology*, 127(2), 269–270.
- Schiavoni, G., Lucente, M., Zingarelli, A., & Liuzzo, G. (1995). *Farmacoterapia - Malattie del sistema cardiocircolatorio: Angina pectoris. Recentia in Medicina, Vol III – UTET* (pagg. 3069–3080).
- Schroeder, E. B., Liao, D., Chambless, L. E., Prineas, R. J., Evans, G. W., & Heiss, G. (2003). Hypertension, Blood Pressure, and Heart Rate Variability. *Hypertension*, 42(6), 1106–1111.
- Severino, P., D'Amato, A., Pucci, M., Infusino, F., Birtolo, L. I., Mariani, M. V., Lavalle, C., Maestrini, V., Mancone, M., & Fedele, F. (2020). Ischemic Heart Disease and Heart Failure: Role of Coronary Ion Channels. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(9), 3167.
- Shaffer, F., & Ginsberg, J. P. (2017). An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Frontiers in Public Health*, 5.
- Shaffer, F., McCraty, R., & Zerr, C. L. (2014). A healthy heart is not a metronome: An integrative review of the heart's anatomy and heart rate variability. *Frontiers in Psychology*, 5.
- Smilowitz, N. R., & Feit, F. (2016). The History of Primary Angioplasty and Stenting for Acute Myocardial Infarction. *Current Cardiology Reports*, 18(1), 5.
- Smith, S. C., Dove, J. T., Jacobs, A. K., Ward Kennedy, J., Kereiakes, D., Kern, M. J., Kuntz, R. E., Popma, J. J., Schaff, H. V., Williams, D. O., Gibbons, R. J., Alpert, J. P., Eagle, K. A., Faxon, D. P., Fuster, V., Gardner, T. J., Gregoratos, G., Russell, R. O., & Smith, S. C. (2001). ACC/AHA guidelines for percutaneous coronary intervention (revision of the 1993 PTCA guidelines)—executive summary21 *Journal of the American College of Cardiology*, 37(8), 2215–2238.
- Song, J.-K. (2018). Coronary Artery Vasospasm. *Korean Circulation Journal*, 48(9), 767–777.
- Specchia, G., Boccanelli, A., Cella, C., Graci, C., Montorsi, P., Parodi, O., Pirelli, S., Romano, V., Verna, E., & Galderisi, M. (2022). Linee Guida sulla Cardiopatia Ischemica Cronica
- Spertus, J. A., Jones, P., McDonell, M., Fan, V., & Fihn, S. D. (2002). Health Status Predicts Long-Term Outcome in Outpatients With Coronary Disease. *Circulation*, 106(1), 43–49.
- Thayer, J. F., Yamamoto, S. S., & Brosschot, J. F. (2010). The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. *International Journal of Cardiology*, 141(2), 122–131.

- Weintraub, W. S. (2007). The Pathophysiology and Burden of Restenosis. *The American Journal of Cardiology*, 100(5, Supplement), S3–S9.
- Ware, J. E., Gandek, B., Kosinski, M., Aaronson, N. K., Apolone, G., Brazier, J., Bullinger, M., Kaasa, S., Leplège, A., Prieto, L., Sullivan, M., & Thunedborg, K. (1998). The Equivalence of SF-36 Summary Health Scores Estimated Using Standard and Country-Specific Algorithms in 10 Countries: Results from the IQOLA Project. *Journal of Clinical Epidemiology*, 51(11), 1167–1170.
- Ware, J. E. J. (2000). SF-36 Health Survey Update. *Spine*, 25(24), 3130–3139.
- Ware, J., MA, K., & Keller, S. D. (1993). SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales: A User's Manual. 8, 23–28.
- Ware, J. E., Kosinski, M., & Keller, S. D. (1996). A 12-Item Short-Form Health Survey: Construction of Scales and Preliminary Tests of Reliability and Validity. *Medical Care*, 34(3), 220–233.
- Weintraub, W. S., Spertus, J. A., Kolm, P., Maron, D. J., Zhang, Z., Jurkovitz, C., Zhang, W., Hartigan, P. M., Lewis, C., Veledar, E., Bowen, J., Dunbar, S. B., Deaton, C., Kaufman, S., O'Rourke, R. A., Goeree, R., Barnett, P. G., Teo, K. K., & Boden, W. E. (2008). Effect of PCI on Quality of Life in Patients with Stable Coronary Disease. *New England Journal of Medicine*, 359(7), 677–687.
- Whooley, M. A., de Jonge, P., Vittinghoff, E., Otte, C., Moos, R., Carney, R. M., Ali, S., Dowray, S., Na, B., Feldman, M. D., Schiller, N. B., & Browner, W. S. (2008). Depressive Symptoms, Health Behaviors, and Risk of Cardiovascular Events in Patients With Coronary Heart Disease. *JAMA*, 300(20), 2379–2388.
- World Health Organization. (1986). Ottawa charter for health promotion. *Health promotion*, 1, iii-v.
- Xhyheri, B., Manfrini, O., Mazzolini, M., Pizzi, C., & Bugiardini, R. (2012). Heart Rate Variability Today. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 55(3), 321–331.
- Yap, L. B., Arshad, W., Jain, A., Kurbaan, A. S., & Garvie, N. W. (2005). Significance of ST depression during exercise treadmill stress and adenosine infusion myocardial perfusion imaging. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*, 21(2–3), 253–258; discussion 259-260.