

Valutazione psicologica, psicofisiologica e cortisolo salivare in pazienti con recente infarto del miocardio in trattamento con Alprazolam.

di Carlo Pruneti*, Michele Luisi**

Introduzione

Nell'attuale situazione storico-culturale dell'umanità, allo stress è comunemente riconosciuto un ruolo importante nella genesi ed il mantenimento di disturbi e malattie. Nel linguaggio comune lo stress sta a significare sia l'insieme di forze esterne, potenzialmente nocive, che producono una serie di reazioni biochimiche, somatiche e viscerali nell'organismo, sia l'eventuale risposta (reazione), comportamentale o meno, conseguente o in difesa dello stress medesimo.

Infatti, la parola stress non avrebbe alcun significato se fossero considerate le reazioni dell'organismo a sollecitazioni potenzialmente nocive; pertanto le risposte sono molto individualizzate e coerenti con le singolarità psicobiologiche di ciascuna personalità e il modo in cui un individuo percepisce il significato di un evento è estremamente variabile.

Diversa è la definizione del termine in ambito scientifico: per stress s'intende unicamente la risposta dell'organismo umano ad uno o più eventi (stressor) che ne alterano l'equilibrio omeostatico. Ogni tipo di sollecitazione si presenta come una richiesta di modifica dell'omeostasi che, indipendentemente dalla fonte, sia essa caratterizzata da uno stimolo fisico, chimico o psico-sociale, è sempre associata e mediata da reazioni emotive.

Da questo punto di vista, quindi, è possibile affermare che lo stress è l'espressione di uno sforzo compiuto dall'organismo di fronte ad ogni richiesta di modificare la propria omeostasi. Inoltre lo stress deve essere sempre visto come una risposta psicofisiologica complessa, che riguarda cioè l'intera personalità.

Di per sé il termine "stress" non avrebbe necessariamente un significato negativo o patologico, poiché la sua nocività è legata a diverse variabili quali il tipo di stressor, frequenza, intensità, le condizioni del sistema, la personalità, il contesto etc., tuttavia in psicosomatica, è prevalso l'uso di considerare lo stress come elemento almeno potenzialmente patologico o comunque colorato di una tonalità negativa.

In realtà lo stress, sin dalla sua originaria formulazione (Selye, 1970), fu definito come "risposta aspecifica dell'organismo ad ogni richiesta effettuata su quest'ultimo". Per Selye l'intensità dello stress si può misurare solo valutando l'entità della risposta dell'organismo, ed i numerosi cambiamenti prodotti dallo stress costituiscono quella che lui ha chiamato "Sindrome Generale d'Adattamento" (G.A.S.). Con questa risposta l'organismo cerca di adattarsi a diverse condizioni di disequilibrio, cercando di superarle o sopportarle. Le fasi in cui la G.A.S. si svolge sono tre:

- a) reazione d'allarme, la risposta d'attivazione del Sistema Nervoso Vegetativo di Cannon (1932) in cui si manifestano essenzialmente modificazioni di carattere biochimico-ormonale
- b) fase d'adattamento allo stimolo con attivazione del Sistema Nervoso Neuroendocrino e Immunitario in cui l'organismo si organizza in senso difensivo
- c) fase d'esaurimento della risposta in cui si verifica l'incapacità di adattarsi ulteriormente agli stressor.

Lo stress quindi per Selye è da considerarsi adattivo in quanto permette all'organismo, posto di fronte a stressor di varia natura, di mettere in atto risposte fisiologiche che tendono a ristabilire l'equilibrio omeostatico. Selye descrisse successivamente due modelli distinti ed antitetici di stress in base agli effetti che producevano ad ogni livello sull'organismo; egli,

* Dipartimento di Psicologia, Università degli Studi di Parma

** Laboratorio di Fisiopatologia Endocrina del CNR presso la Clinica Ostetrico Ginecologica, Università di Pisa

infatti, definì con la parola "eustress" l'effetto postumo piacevole, desiderabile ed adattivo dello stress, con la parola "distress" l'effetto disadattivo, dannoso, spiacevole (Selye, 1970). Per cui si può parlare di un ruolo positivo dello stress nel senso dell'eustress e di una necessità d'evitamento o di controllo del distress. Da notare che, secondo Cousins (1991), la sperimentazione dell'eustress può addirittura prevenire o bilanciare i negativi effetti del distress.

Ancora Selye, per primo, mise in evidenza che la risposta di stress era essenzialmente caratterizzata dal punto di vista fisiologico, da un'attivazione della corteccia e della midollare del surrene con conseguente produzione di sostanze che lui definì "ormoni dello stress".

Infine, Selye, suggerì la possibilità che la reazione di stress fosse attivata direttamente dagli stimoli emozionali.

Ma la reazione emozionale, a sua volta, non è innescata da qualunque stimolo ma solo da quelli che riescono a penetrare una sorta di filtro, definibile come "valutazione cognitiva" (Biondi, Pancheri & Cotugno, 1987). Ovvio conseguenza di ciò, è che proprio i fattori di tipo cognitivo sono, in ultima analisi, fonte di stress, e questo è vero soprattutto nell'uomo, nel quale ricordi, fantasie, rapporti interpersonali, rappresentano la parte predominante della sua attività psichica.

E' bene a questo punto sottolineare che lo stress, per assumere un ruolo importante nella genesi di alcune malattie, oltre a possedere un'intensità tale da innescare i processi biochimici che sottendono ai vari tipi di risposta, deve essere in grado di produrre, attraverso i meccanismi automatici di controllo dell'organismo, un modello di risposta cronico.

Nell'uomo giocano un ruolo determinante gli stimoli psico-sociali. In qualsiasi tipo di società umana, infatti, ma soprattutto nel modello occidentale, la complessità dei rapporti interpersonali fa sì, a volte, che lo stress da questi causato non sia neutralizzabile. Non solo, in alcuni casi l'agente principalmente responsabile dello stress può non essere così facilmente identificabile, in altri casi ancora, la valutazione cognitiva della situazione può far risultare che la neutralizzazione immediata dello stress, può provocare in un momento successivo, conseguenze ancora più spiacevoli, per cui si può decidere per una dilazione dell'attuazione di schemi comportamentali volti alla riduzione immediata dello stress. Infine, la situazione stressante può essere non esterna ma interna all'individuo. Per quanto riguarda emozioni e sentimenti, va precisato che gli indici fisiologici nell'attivazione emozionale non mutano a seconda che lo stimolo emozionale sia stato positivo o negativo. In altre parole il cuore "batte forte" sia per rabbia che per paura che per amore; in tutti questi casi, infatti, dopo una situazione di iniziale stress acuto, ma, per le emozioni positive si verifica un relativamente rapido recupero, ovvero un ritorno ai valori di base o pre-stress, mentre per le emozioni negative, si rischia una cronicizzazione della risposta disadattiva con conseguente prolungamento dello stato di iperattivazione.

Ne consegue che nell'uomo, specialmente nei paesi occidentali dove tali risposte comportamentali di evitamento o repressione sono quelle prevalenti, il rischio di stress cronico è elevatissimo.

Inoltre, il ruolo dello stress e della relativa attivazione emozionale nell'eziologia di certe malattie è variabile. E' possibile, infatti, che esso rappresenti la causa principale, oppure solo una concausa, o un elemento accessorio o predisponente alla malattia.

La risposta allo stress è infine diversa da persona a persona: stimoli dotati dello stesso potere stressante non provocano necessariamente la stessa reazione in individui diversi, così come condizioni stressanti di varia entità possono indurre la medesima risposta in persone diverse. E' possibile così che uno stress ben tollerato da alcuni individui possa in altri diventare patogeno e provocare disturbi o malattie di vario genere; può verificarsi però anche il contrario, e cioè che l'effetto di uno stimolo di elevato potere stressante per alcuni, possa essere ben tollerato da altri grazie ad una maggiore resistenza "costituzionale" e/o all'acquisizione di adeguate tecniche di autocontrollo (non repressivo).

Ciò significa che l'organismo, pur rispondendo allo stress secondo uno schema biologico predeterminato è in grado di modulare l'entità e il grado della risposta allo stress cui è ripetutamente esposto (Timio, 1980).

L'azione patogena differenziata dello stress, a parità di intensità e durata, è quindi funzione di elementi condizionanti in grado di esaltare o bloccare la risposta allo stress, sia esso rappresentato da fattori interni (costituzione, predisposizione genetica, personalità, età, sesso) che esterni (farmaci, dieta, fumo di tabacco etc.).

La risposta dell'organismo è quindi sempre multimodale, coinvolgendo vari meccanismi sia a livello fisiologico che comportamentale.

La reazione di stress è quindi ora conosciuta come uno dei principali responsabili non solo della malattia cardiovascolare ma anche di numerosi altri disturbi, per cui, riconoscere eventuali segnali precoci quali una sorta di predisposizione naturale o costituzionale ad esibire tale complessa reazione psicofisiologica, diventa sempre più importante per l'opera preventiva, diagnostica e terapeutico-riabilitativa di una larga parte di disturbi e malattie organiche e psichiche.

La letteratura sull'argomento è sempre più concorde nel sostenere che la precoce individuazione di alcuni tipici comportamenti, stili di vita e corrispondenti pattern fisiologici, quali ad esempio modificazioni neurovegetative e neuro-ormonali, sia molto importante per la messa a punto di strategie terapeutiche multidisciplinari.

E' ormai ben noto come alcuni comportamenti, abitudini e stili di vita, così come alcuni tratti di personalità, possano avere un'influenza sullo sviluppo e sul mantenimento di gravi disturbi o malattie, attraverso un particolare pattern di risposta allo stress. Per questo, la precoce individuazione di comportamenti tipici, stili di vita o corrispondenti pattern fisiologici, è molto importante per la messa a punto di strategie terapeutiche multi disciplinari al fine di diminuire il rischio di eventi patologici anche gravi (Selye, 1970; Timio, 1980; Mertens, 1986; Carney et al., 1987). Il modo col quale ciascun individuo controlla le proprie emozioni, sembra quindi giocare uno specifico ruolo nell'eziopatogenesi di molti dei disturbi psicosomatici e delle malattie organiche. Studi prospettici e retrospettivi sinora effettuati, indicano infatti come il grado di espressione o repressione dei propri sentimenti, possa facilitare lo sviluppo di eventi patologici specifici (Rosenman & Friedman, 1977; De Faire & Theorell, 1977; Friedman, 1977; Massing & Angermeyer, 1985). Una particolare attenzione è stata anche rivolta alle risposte fisiologiche elicitate da situazioni stressanti, le quali, al pari di quelle di tipo comportamentale, sembrano indicare la presenza di specifici modelli di risposta fisiologica. Nella letteratura è oggi a disposizione un certo numero di ricerche volte all'identificazione dei profili di risposta psicofisiologica allo stress, nelle quali sono proposte numerose prove ritenute in grado di elicitare significative risposte di attivazione neurovegetativa. Ciò è reso anche possibile dall'utilizzo di sofisticate metodologie di misurazione per la valutazione del pattern di risposta, quali il livello di conduttanza cutanea, la temperatura periferica, la frequenza respiratoria, etc., oppure la variazione, prima e dopo la presentazione di vari stressor, di ormoni quali la Prolattina, il Cortisolo, etc. (Stratton & Halter, 1985; Bohnen, Houx, Nicolson & Jolles, 1990).

Un valido strumento di misurazione delle risposte fisiologiche dell'individuo, che sembra offrire una certa garanzia scientifica, è tutt'oggi rappresentato dal profilo psicofisiologico (Fuller, 1979). Tale metodica permette di rilevare mediante apparecchiature di registrazione fisiologica, interfacciate con personal computer e situate in ambiente controllato, alcuni parametri grazie ai quali i clinici possono acquisire informazioni su vari pattern di reazione e valutare la stabilità o la labilità dell'attività fisiologica a riposo e in condizioni di stress moderato.

Solitamente i parametri fisiologici registrati durante le varie fasi del profilo (riposo, rilassamento, stress, recupero) sono: conduttanza cutanea, attività muscolare, temperatura periferica, frequenza cardiaca, frequenza respiratoria e reattività corticale. Si ottiene così, alla fine, una misurazione completa, che ci permetterà non solo di valutare il quadro di autoregolazione fisiologica dell'individuo e quanto quest'ultima sia importante nell'istaurarsi del disturbo ma, anche, qualora emergesse dall'assessment il bisogno di un training mediante Biofeedback, di scegliere quale parametro fisiologico il paziente deve imparare a controllare. La valutazione del profilo psicofisiologico permette quindi di conoscere il livello di

attivazione del soggetto e la sottotipizzazione di diversi pattern di risposta agli stimoli stressanti.

Il profilo psicofisiologico non dovrebbe essere inteso come una procedura utile per una diagnosi descrittiva che, in genere, in campo diagnostico, non presenta grosse difficoltà, quanto piuttosto, uno strumento necessario per meglio interpretare l'attuale equilibrio dinamico dei sistemi di conoscenza del paziente e di elaborazione della informazione, sia a livello tacito (o emozionale), che esplicito (o cognitivo), (Reda, Demontis & Blanco, 1988).

L'attività muscolare viene studiata in psicofisiologia come indice periferico dei processi psicologici che richiedono o si esprimono attraverso contrazioni muscolari: la risposta ad un segnale, l'espressione nei muscoli facciali degli stati emotivi e dei disturbi dovuti a stress, etc. Il complesso di tecniche per la misurazione e registrazione delle variazioni di potenziale elettrico originate dalle contrazioni muscolari si chiama elettromiografia. Il tracciato elettromiografico (elettromiogramma, EMG) rappresenta la registrazione in un dato periodo di tempo dei potenziali di azione muscolari; nelle ricerche di psicofisiologia si usa generalmente una registrazione in superficie, collocando gli elettrodi sull'epidermide (elettromiografia di superficie).

Tali elettrodi, posti a livello dei muscoli frontali in quanto quest'ultimi riflettono la tensione totale del corpo, vengono appositamente situati ad una certa distanza l'uno dall'altro così da registrare le differenze di potenziale elettrico che si producono tra di loro nel tessuto muscolare sottostante e meno vicino. Dunque l'attività EMG della regione frontale è correlata con ansia, tensione ed è stata connessa eziologicamente alla cefalea muscolo tensiva.

I soggetti sofferenti di disturbi tipicamente dovuti allo stress presentano elevati livelli di arousal del sistema nervoso. Ciò implica un aumento della tensione dei muscoli frontali, del ritmo cardiaco, della pressione del sangue, della sudorazione e del raffreddamento delle mani (vasocostrizione), respirazione irregolare ed altre reazioni come un incremento di zuccheri nel sangue.

Oltre che come indice dei livelli di attivazione, l'EMG è stato impiegato come indice di processi cognitivi ed emotivi specifici (Cacioppo & Petty, 1981; Pruneti, Giusti, Boem & Luisi, 2002; Pruneti, 2005).

La tecnica dell'EMG biofeedback è quella che offre al terapeuta la maggior ampiezza di impiego clinico, infatti oltre che nel trattamento dei disturbi psicosomatici, viene utilizzata nelle nevrosi d'ansia, nelle fobie e come tecnica di supporto nella Desensibilizzazione Sistemica.

La conduttanza cutanea, essendo una variabile dell'attività elettrodermica legata al funzionamento delle ghiandole sudoripare innervate dalla branca simpatica del SNA, rappresenta un indice diretto dei processi attentivi ed emotivi, (di attivazione emozionale). La risposta elettrodermica è ormai concordemente riconosciuta come un parametro che fornisce indicazioni significative sullo stato emozionale di un individuo: per cui un suo rapido incremento dal livello basale, che invece fornisce informazioni sullo stato generale di vigilanza, rappresenterebbe un indice attendibile di una risposta d'ansia.

Nelle ricerche psicofisiologiche le misure più comuni delle modificazioni delle caratteristiche della pelle sono la resistenza elettrica cutanea e il suo reciproco la conduttività cutanea; un'aggiunta recente è il potenziale cutaneo.

Le prime due misure vengono ottenute applicando a due punti della cute del soggetto una corrente elettrica continua di debole intensità e misurando le variazioni di voltaggio che si verificano in seguito a varie stimolazioni. La resistenza varia con l'attività delle ghiandole sudoripare: tanto è maggiore la sudorazione, tanto minore sarà la resistenza e viceversa. E' possibile prendere due misure della resistenza elettrica della cute. La prima è la resistenza di base, o livello della resistenza cutanea, la seconda è la risposta della resistenza cutanea, nota anche come risposta galvanica cutanea (GSR). Un secondo metodo di valutazione dell'attività neurovegetativa cutanea è costituito dalla misura delle variazioni di potenziale elettrico che si manifestano periodicamente e spontaneamente tra la cute e l'interno del corpo. Questa misura, denominata SPR (Skin Potential Response), è più fisiologica della precedente in quanto non dipende da una corrente applicata dall'esterno, ma pone problemi

tecniche maggiori per cui è complessivamente meno usata della GSR. Come nel caso della resistenza cutanea, è possibile ottenere due misure: il numero di risposte di potenziale cutaneo e una misura del livello di base.

Sembra infatti utile distinguere tra un'attività di base (componente tonica) ed una di risposta a stimoli discreti (componente basica). Per l'attività tonica si usano le espressioni: livello di conduttanza cutanea o livello di potenziale cutaneo a seconda che la registrazione sia esogena o endogena. Per riferirsi all'attività fasica, si usano le espressioni: risposta di conduttanza cutanea e risposta di potenziale cutaneo.

La conduttanza, reciproco della resistenza, viene espressa in mho, l'inverso grafico dell'unità di misura della resistenza, l'ohm.

Uno dei parametri più studiati tra le risposte vegetative cardiocircolatorie è la frequenza cardiaca, sia per la relativa semplicità delle tecniche di misurazione, ma soprattutto per le importanti implicazioni di natura psicofisiologica e psicosomatica ad essa associate. Già da tempo è risultata essere un sensibile indicatore delle relazioni tra sistema cerebrospinale e SNV e quindi dei rapporti tra comportamento, reazioni vegetative e stimoli dell'ambiente esterno.

Un aumento del diametro dei vasi sanguigni che servono un determinato organo (vasodilatazione) produce un aumento del flusso sanguigno all'interno dell'organo stesso, mentre, una diminuzione del diametro dei vasi (vasocostrizione) riduce la quantità di sangue disponibile per l'organo. La vasocostrizione e la vasodilatazione producono anche modificazioni della temperatura cutanea, la prima con una diminuzione, la seconda con un aumento (Plutchick, 1956).

La frequenza cardiaca è il risultato di una serie di meccanismi fisiologici legati all'attività del Sistema Simpatico (attivatore) e Parasimpatico (inibitore) e pertanto è notevolmente influenzata dallo stress, dall'attività fisica o dalla tensione muscolare, dalla struttura della personalità, dalla motivazione, dallo stato emozionale oltre che dalla grande varietà di patologie organiche.

Elevati livelli di attivazione fisiologica, di ansia anticipatoria e tensione muscolare sono intimamente legati all'aumento della attività e della frequenza cardiaca.

Le modificazioni della frequenza cardiaca vengono generalmente registrate per mezzo di un elettrocardiografo (ECG), che fornisce una traccia dell'attività elettrica della muscolatura cardiaca. Le fasi del ciclo cardiaco visibili ad un tracciato elettrocardiografico sono cinque, indicate rispettivamente con le lettere P, Q, R, S, T, ciascuna delle quali rappresenta una deviazione positiva o negativa dalla linea di base e l'onda R rappresenta la contrazione cardiaca. Sebbene la frequenza respiratoria non costituisca una misura cardiovascolare, quando si registra la frequenza cardiaca si prende anche nota delle variazioni respiratorie; ciò è dovuto al fatto che in alcuni casi le variazioni della frequenza cardiaca possono essere dovute alle modificazioni respiratorie legate all'inspirazione e all'espirazione.

La temperatura cutanea risponde alle modificazioni della temperatura ambientale attraverso un meccanismo di termoregolazione caratterizzato da una dilatazione o contrazione della muscolatura liscia dei vasi sanguigni periferici. L'aumento dell'attività simpatica dei vasi periferici, determina una vasocostrizione che a sua volta produce un abbassamento della temperatura in quei distretti, una riduzione del flusso ematico o una riduzione della pressione periferica.

Nei soggetti normali i valori dell'EMG e GSR, sia al base-line che al training sono correlati positivamente. Ciò significa che ad una diminuzione della tensione muscolare corrisponde una diminuzione della conduttanza cutanea, considerata come indice dell'Arousal autonomo. Infatti la risposta elettrodermica è ormai concordemente riconosciuta come parametro che fornisce indicazioni significative sullo stato emozionale di un individuo: per cui un suo rapido incremento dal livello basale, che invece fornisce informazioni sullo stato generale di vigilanza, rappresenterebbe un indice attendibile di una risposta d'ansia. Sempre nel gruppo dei normali, ad una risposta di rilassamento, si ha un aumento della temperatura (EMG-TEMP correlati negativamente) e ad una diminuzione dell'attività elettrodermica un aumento di temperatura (GSR-TEMP correlati inversamente). Infatti ad una diminuzione del

tono muscolare corrisponde abbassamento dell'attività elettrodermica per una maggiore vasodilatazione si ha un aumento della temperatura periferica.

Durante tutte le fasi che compongono il P.P.F. vengono continuamente registrati i valori dei parametri fisiologici.

Si avrà così una misurazione completa che permetterà di valutare quanto le capacità di autoregolazione fisiologica siano compromesse.

Metodo

I pazienti che avevano avuto un primo episodio di infarto del miocardio venivano assegnati casualmente a due gruppi: trattati e non trattati. In realtà, contrariamente a quanto riportato in letteratura riguardo alla ovvia diversità intersoggettiva relativa ai livelli e fluttuazioni dei parametri psicofisiologici, non sono state riscontrate differenze significative tra i due gruppi conseguentemente al calcolo del *t* di Student.

Il gruppo trattato era composto da 26 soggetti (F=6 e M=20) di età compresa tra i 39 e i 66 anni (età media $54,3 \pm 6,4$).

Tutti i soggetti venivano consecutivamente esaminati presso il centro di Psicologia Clinica del dipartimento di Neuropsichiatria Infantile dell'Ospedale Universitario Santa Chiara a Pisa. Gli stessi soggetti, dimessi dal reparto di Medicina Cardiovascolare nel quale erano stati ricoverati per un periodo che durava dai sette ai 16 giorni stavano effettuando, in questa sede, i controlli di routine.

Tutti i pazienti venivano consigliati riguardo la necessità di valutare gli aspetti psicosociali dello stress e di testare i fattori di rischio individuale nei confronti della patologia ischemica.

Consequentemente, ogni soggetto veniva incoraggiato a porre quesiti circa il comportamento da adottare e, in generale, particolare relativamente alla vita sociale, alla reintegrazione in ambito professionale e familiare, agli effetti dell'invecchiamento, diete, etc. tutti aspetti che gli infartuati devono fronteggiare.

Uno Psicologo e un Cardiologo conducevano il colloquio insieme. La terapia basata sulle Benzodiazepine venne quindi proposta solo al gruppo trattato al quale si specificò che, quest'ultimo, non era che un aspetto supplementare al trattamento base.

Tutti i pazienti ricevettero dei diari che avrebbero dovuto compilare quotidianamente, inoltre, essi vennero incoraggiati a contattare il centro di Medicina Cardiovascolare o quello di Psicologia Clinica ogni volta che lo ritenessero necessario.

Poiché i soggetti dovevano ripetere gli esami di controllo cardiovascolare dopo circa 30 giorni, fu scelto che il periodo di somministrazione del farmaco avesse la medesima durata temporale.

La Benzodiazepina fu somministrata ad ogni paziente due volte al giorno con un dosaggio di 0,5mg.

Il gruppo di controllo (Soggetti non trattati) si componeva di 26 pazienti (F=9 e M=17) aventi le stesse caratteristiche del gruppo sperimentale, di età tra i 44 e i 65 anni (età media $55,6 \pm 4,6$).

Tutti i soggetti presenti nel campione di controllo effettuavano gli stessi esami Psicologici e Cardiologici a cui si sottoponeva il campione sperimentale.

Criteri di Inclusione ed Esclusione. I soggetti che ricevevano terapie ormonali e anti-ipertensive erano esclusi da entrambi i campioni.

Inoltre, nessuno dei soggetti doveva riportare segni di ipo o iperattivazione (malattia di Addison o Cushing), di ipertiroidismo, obesità o fossero in trattamento per sindromi depressive.

Valutazione Psicologica Dello Stato Attuale. Fu somministrato il Crown and Crisp Experiential index (CCEI) dopo il primo colloquio e in occasione dell'ultima visita. Il punteggio

ottenuto risulta suddiviso in sei scale (ansia libera fluttuante, ansia fobica, comportamenti ossessivi, sintomi somatici, depressione, discontrollo emotivo) più un punteggio totale, che è solitamente considerato un buon indice di nevroticismo generale.

Valutazione Psicofisiologica. I profili Psicofisiologici sono stato registrati pre e post trattamento ed effettuati alle quattro del pomeriggio attraverso la seguente procedura: fase di adattamento (5-7 minuti), riposo (8 min), presentazione dello stress (8 min), recupero (6 min) Adattamento: dopo aver spiegato la procedura e posizionato tutti gli elettrodi, l'operatore attende che i valori fisiologici si stabilizzino (5-7 min). Durante questo periodo di tempo i valori sono monitorati ma non registrati.

Linea di base: monitoraggio di tutti i parametri psicofisiologici a riposo (8min)

Presentazione dello stress: presentazione dell'MST (8 min)

Recupero: durante questa fase si attende che i valori di tutti i parametri misurati, ritornino ai livelli di Base-line; i pattern risultanti sono quindi monitorati e registrati (6 min).

La registrazione Psicofisiologica è stata effettuata usando un macchinario a otto canali di uscita il Biolab 104 C,PT 711 (Prodotto dalla SATEM, ROMA), interfacciato con un PC IBM compatibile.

I seguenti parametri sono stati continuamente monitorati:

- Conduttanza cutanea (CC): misurata sulla mano dominante tramite l'utilizzo di elettrodi placcati in oro con una superficie di 1 cmq posti su indice e anulare.
- Elettromiografia del muscolo frontale (EMG): rilevata da tre elettrodi di 14 mm di diametro fatti di metallo inalterabile. Gli elettrodi vanno piazzati a 4,5 cm di distanza uno dall'altro, quello che rappresenta la massa va posto tra i due sensori attivi, al centro della fronte del paziente.
- La temperatura periferica (TP) è stata rilevata grazie all'utilizzo di un circuito integrato e di un elettrodo posto appena sopra l'eminanza tenar della mano dominante per il monitoraggio delle variazioni di temperatura in un range di 0,01 gradi centigradi
- Frequenza cardiaca (FC): per la cui misurazione è stato utilizzato un optoriflettore posto sulla superficie della pelle ed in grado di rilevare le variazioni del flusso sfingico.
- La frequenza respiratoria (FR): rilevata con l'utilizzo di un laccio sottile, correttamente piazzato attorno all'addome o al bacino del Paziente.

Tutti i pazienti sono stati esaminati in posizione semi-reclinata, la registrazione avveniva in una stanza con una temperatura tra i 18 e i 22 gradi centigradi ed un'umidità non superiore al 50%.

Test di stress mentale: è stata usata una versione computerizzata del CPM47. In questa versione è stato stabilito un limite di tempo equivalente a 30s per la presentazione di ciascuna figura ed è stata introdotta una serie di stimoli visivi ed acustici con funzione distraente.

Questa particolare procedura, richiedendo un livello di concentrazione maggiore, è stata effettuata allo scopo di aumentare la difficoltà della prova, infatti, i soggetti dovevano prestare attenzione a sei stimoli contemporaneamente.

Misurazione del cortisolo: per ottenere una misura giornaliera della secrezione di cortisolo, il campione di saliva per rilevare tale ormone veniva prelevato alle 8.00 del mattino, alla 4.00 del pomeriggio (tre campioni di saliva in 3 fasi: linea di base, presentazione dello stress, recupero) e, da ultimo, alle 11.00 di sera.

Prima di essere analizzati i campioni di saliva sono stati conservati ad una temperatura di - 20 gradi centigradi.

Sono state rispettate le procedure riportate sulle istruzioni del Kit per la rilevazione: 25 ml dei 7 standard (contenenti 0, 10, 50, 100, 200, 500, 800 mg/l di cortisolo), 25 ml per il controllo standard di qualità e 100 ml dell'ormone venivano miscelati all'interno di una fiala contenente un liquido di contrasto per il cortisolo.

Successivamente è stato aggiunto un ml di cortisolo a ciascuna provetta e, dopo averlo mescolato, è stato lasciato in una stanza con temperatura adeguata per 90 min.

Il liquido è stato infine aspirato mentre la porzione di cortisolo rimasta sul fondo della provetta insieme all'anticorpo è stata depositata per un minuto in un apposito contenitore.

Per minimizzare il rischio di variabilità dei risultati, tutti i campioni per ciascun soggetto sono stati analizzati in un'unica volta.

Il dosaggio radioimmunologico designato per determinare la quantità di cortisolo nell'uomo è stato usato per la valutazione del Cortisolo salivare.

Dopo circa 5 settimane (una media di 36.2, in un range di 33-42 giorni) tutti i pazienti sono stati sottoposti alla stessa procedura di valutazione, è stato nuovamente somministrato il Crown Crisp Exsperiential Index (CCEI), hanno effettuato una registrazione psicofisiologica ed una valutazione del cortisolo salivare.

Analisi Statistica: l'analisi delle Statistiche descrittive (valori medi e Deviazioni Standard) per tutti i punteggi ottenuti ai vari test è presentata in tabella 1.

L'analisi della varianza (ANOVA) è servita a rilevare differenze significative tra il gruppo di pazienti trattati e non trattati relativamente ai parametri considerati.

Questa procedura di analisi è servita a confrontare i valori misurati prima e dopo il trattamento con Alprazolam per tutte le variabili misurate ed anche per comparare il gruppo sperimentale (trattati) con quello di controllo (non trattati).

Risultati

Crown and Crisp Exsperiential Index: in tabella 1 sono visibili i valori medi e le relative Deviazioni Standard ottenuti ai punteggi del CCEI prima e dopo il trattamento con Alprazolam.

Nel gruppo sperimentale i punteggi ottenuti dopo il trattamento (valori medi e Deviazioni Standard) sono considerevolmente più bassi rispetto a quelli ottenuti prima del trattamento.

Quest'ultima considerazione può essere interpretata come un generale spostamento verso l'omogeneità dei punteggi ottenuti dopo la somministrazione del farmaco (riduzione della variabilità interindividuale) specialmente per quanto attiene ai punteggi relativi ad ansia e sintomi correlati alla Depressione.

L'analisi della varianza ha confermato che i punteggi relativi a 4 delle sei scale appartenenti al CCEI insieme al punteggio totale decrescono significativamente dopo il trattamento e, inoltre è possibile notare una diminuzione molto significativa ($p < 0.001$) dei valori riportati alle scale Ansia e Depressione nel medesimo test.

Nel gruppo di controllo, invece, si nota un abbassamento significativo ($p < 0.05$) solo per quanto riguarda il punteggio dell'Ansia mentre a tutte le altre scale i valori rimangono comunque troppo elevati.

L'effetto dovuto al trattamento è visibile in figura 1. Il grafico mostra chiaramente che i pazienti facenti parte del gruppo sperimentale, dopo il trattamento farmacologico, hanno riportato valori relativi ad Ansia, Depressione, Fobia e Sintomi Somatici tipici di una popolazione normale a cui è stato somministrato lo stesso reattivo psicodiagnostico.

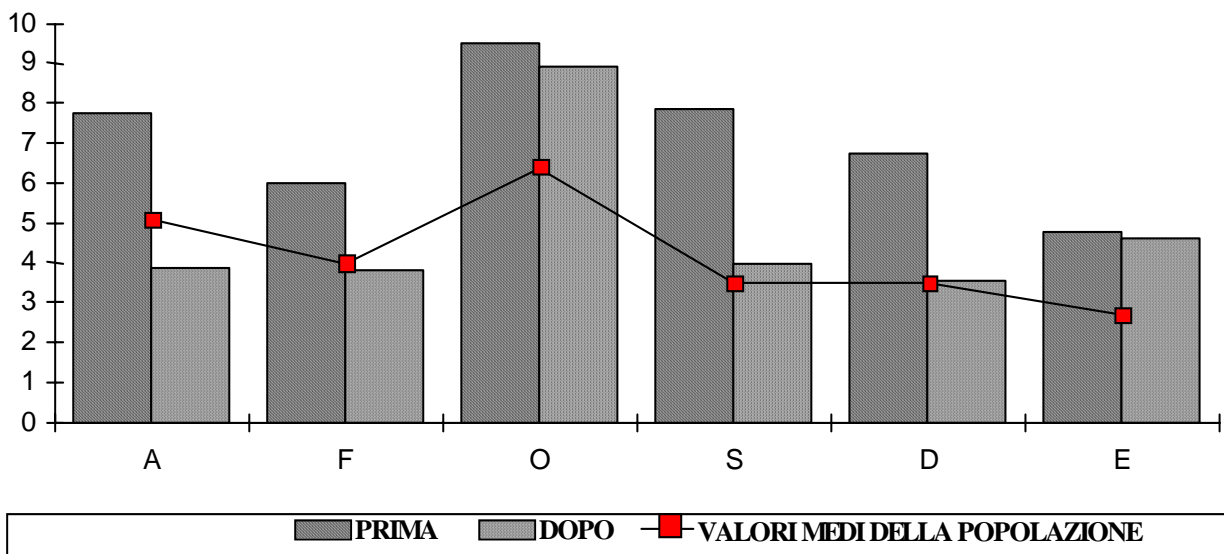
In altre parole: "Punteggi Normali."

Tabella 1: Crown and Crisp Experiential Index : Valori Medi (Deviazioni standard) e ANOVA (between conditions) prima e dopo il trattamento

	Trattato			Non Trattato		
	Prima	Dopo	F	Prima	Dopo	F
A	7.78 (±3.29)	3.89 (±1.72)	20.91***	8.18 (±3.14)	5.77 (±2.13)	7.23*
F	6.62 (±2.24)	3.84 (±2.16)	8.35**	5.3 (±2.7)	4.9 (±1.75)	4.02
O	9.52 (±2.03)	6.94 (±2.41)	6.57*	9.78 (±3.4)	9.89 (±2.5)	1.97
S	7.84 (±3.46)	3.97 (±2.18)	8.40 *	8.1 (±2.9)	8.8 (±2.1)	4.66
D	6.78 (±2.52)	3.57 (±1.26)	24.51**	7.96 (±3.01)	6.8 (±2.2)	2.33
E	5.1 (±2.49)	4.63 (±2.06)	1.73	4.41 (±1.83)	5.78 (±2.01)	2.87
TOT	42.88 (±10.84)	29.63 (±6.52)	6.38*	43.52 (±7.94)	41.37 (±6.6)	3.37

Legenda: A = Ansia Libera Fluttuante; F = Ansia Fobica; O = Ossessività
 S = Sintomi Somatici; D = Depressione; E = Emotività Espresa; TOT = Punteggio Totale
 *p<.05 ** p<.01 ***p<.001

Fig.1, Crown and Crisp Experiential Index, confronto prima - dopo trattamento



Legenda: A=Ansia Libera Fluttuante; F=Fobia; O=Ossessività; S=Sintomi Somatici; D=Depressione; E=Emotività (discontrollo).

Profilo Psicofisiologico. La tabella 2 mostra i dati riguardanti il gruppo di soggetti trattati che, durante il Baseline, presentano un decremento significativo nella conduttanza cutanea ($F=30.67$, $p<0.01$), con una tendenza analoga, anche se più blanda, nella tensione del muscolo frontale e nella frequenza respiratoria, mentre, sia la temperatura periferica che il battito cardiaco subiscono un lieve incremento. Inoltre, relativamente ai valori registrati durante la fase di presentazione dello stress, si nota una diminuzione significativa,

confrontando i valori pre- e post- trattamento, nella conduttanza cutanea ($F=24.19$, $p<0.01$), nell'elettromiografia del muscolo frontale ($F=8.66$, $p<0.01$) e nelle frequenza cardiaca ($F=7.62$, $p<0.01$). Questo potrebbe suggerire che l'intervento con il farmaco favorisce il decremento dei suddetti parametri. La frequenza respiratoria si mantiene sostanzialmente stabile, mentre il valor medio della temperatura periferica aumenta in maniera significativa ($F=6.79$, $p<0.05$).

La tabella 3 presenta i dati riguardanti il gruppo dei soggetti non-trattati. Come è facilmente osservabile, nessuno dei parametri del Baseline ha subito un'alterazione sostanziale tra il pre e il post trattamento. Come ci si aspettava i valori tendono ad incrementare nella fase di stress, l'unico parametro che, invece, subisce un decremento è la temperatura periferica.

Nel gruppo di controllo non sono state riscontrate differenze significative né per quanto riguarda la fase di riposo, né per quanto attiene alla fase di stress.

Al confronto tra gruppi non si sono rintracciate differenze significative nella fase di recupero.

Tabella 2: Profilo Psicofisiologico durante baseline: Valori Medi (Deviazioni standard) e ANOVA (beetwen conditions) Prima e Dopo 30 giorni di trattamento.

	Gruppo Trattato			Gruppo Non Trattato		
	Media (\pm DS)			Media (\pm DS)		
	Prima	Dopo	F	Prima	Dopo	F
SCR	13,12 (\pm 6.48)	7.18 (\pm 3.01)	30.67**	12.23 (\pm 5.64)	11.48 (\pm 6.59)	.207
EMG	5.11 (\pm 1.76)	4.18 (\pm 1.20)	2.89	4.57 (\pm 1.73)	4.14 (\pm 2.61)	1.67
PT	32.2 (\pm .86)	33.05 (\pm .55)	1.8	32.15 (\pm .92)	32.57 (\pm .99)	.219
HR	67.31 (\pm 6.56)	68.47 (\pm 3.74)	4.36	66.84 (\pm 4.91)	62.5 (\pm 9.03)	.430
RR	1.75 (\pm .45)	1.65 (\pm .28)	4.08	1.96 (\pm 1.96)	1.74 (\pm .73)	1.135

Legenda: SCR = Risposta della Conduttanza Cutanea; EMG = Tensione Muscolare; PT= Temperatura Cutanea Periferica; HR = Frequenza Cardiaca; RR = Frequenza Respiratoria
* $p<.05$ ** $p<.01$

Tabella 3: Profilo Psicofisiologico durante la Presentazione dello Stress: Valori Medi (Deviazioni standard) e ANOVA (beetwen conditions) Prima e Dopo 30 giorni di trattamento.

	Gruppo Trattato			Gruppo Non Trattato		
	Media (\pm DS)			Media (\pm DS)		
	Prima	Dopo	F	Prima	Dopo	F
SCR	19.33 (\pm 6.83)	13.45 (\pm 3.77)	24.19**	18.48 (\pm 2.12)	18.08 (\pm 5.84)	.187
EMG	8.99 (\pm 2.31)	7.18 (\pm 2.43)	8.66**	7.14 (\pm 1.74)	6.84 (\pm 2.76)	.812
PT	30.70 (\pm .81)	31.88 (\pm .67)	6.79*	30.57 (\pm 1.08)	30.19 (\pm .84)	2.989
HR	86.15 (\pm 10.72)	80.12 (\pm 6.14)	7.62*	82.57 (\pm 6.27)	84.57 (\pm 8.6)	1.368
RR	2.58 (\pm .53)	2.20 (\pm .39)	3.18	2.72 (\pm 0.91)	2.66 (\pm 2.32)	.578

Legenda: SCR = Risposta della Conduttanza Cutanea; EMG = Tensione Muscolare; PT= Temperatura Cutanea Periferica; HR = Frequenza Cardiaca; RR = Frequenza Respiratoria
* $p<.05$ ** $p<.01$

Cortisolo salivare. La valutazione dei risultati ottenuti appare molto complessa a causa della grossa variabilità interindividuale dei risultati osservati. I dati in tabella 4 mostrano un abbassamento statisticamente significativo di cortisolo durante la fase di recupero, rilevata dal PPF relativamente al gruppo trattato. Questo risultato, così netto ed importante, sarà chiarito e commentato nelle Discussioni.

Tabella 4: Cortisolo salivare (g/l) – Valori Medi (Deviazioni Standard) e ANOVA (between conditions) Prima e Dopo il trattamento.

	Gruppo Trattato			Gruppo Non Trattato		
	Media (\pm DS)		F	Media (\pm DS)		F
	Prima	Dopo		Prima	Dopo	
<i>Zenit</i>	9.34 (\pm 6.52)	8.11 (\pm 4.89)	2.65	10.66 (\pm 6.91)	10.38 (\pm 4.66)	11.97
<i>Adattamento</i>	4.59 (\pm 5.42)	4.67 (\pm 4.4)	9.21	5.32 (\pm 4.46)	4.86 (\pm 4.59)	7.39
<i>Baseline</i>	4.24 (\pm 5.64)	3.4 (\pm 2.72)	4.32	4.91 (\pm 5.01)	4.2 (\pm 3.57)	3.55
<i>Stress</i>	7.6 (\pm 5.71)	6.18 (\pm 2.87)	6.82	8.18 (\pm 4.84)	6.93 (\pm 2.79)	.57
<i>Recupero</i>	7.54 (\pm 7.57)	5.03 (\pm 2.23)	16.37**	6.59 (\pm 3.96)	6.05 (\pm 2.79)	7.44
<i>Nadir</i>	3.51 (\pm 6.09)	2.62 (\pm 3.87)	6.57	2.5 (\pm 3.77)	2.94 (\pm 1.98)	2.17
**p<.01						

Discussione

Il presente studio ha cercato di valutare il comportamento, i parametri psicofisiologici, le risposte endocrine correlate allo stress in un gruppo di soggetti recentemente colpiti da infarto miocardico. Tali variabili sono state valutate analizzando molteplici parametri prima e dopo il trattamento con benzodiazepine, allo scopo di monitorare l'impatto del farmaco sugli stessi. Per ottenere dati maggiormente attendibili è stato introdotto un gruppo di controllo da confrontare con il gruppo trattato. I pazienti del gruppo sperimentale sono stati sottoposti a trattamento con benzodiazepine per 30 giorni. In questi soggetti si è notato un abbassamento significativo dei parametri psicofisiologici tra la fase pre- e post-trattamento, ciò a conferma del benefico effetto della terapia a base di benzodiazepine.

Per quanto attiene i dati comportamentali, i risultati nel gruppo trattato mostrano chiaramente una diminuzione notevole negli indici ansioso-depressivi e nei sintomi somatici. Per quanto concerne il PPF, la conduttanza cutanea è risultata essere il parametro fisiologico più sensibile per la valutazione degli effetti del trattamento ($F=30.67$, $p<0.01$). Considerando che la conduttanza cutanea è correlata con i livelli di vasocostrizione periferica, esso rappresenta uno dei più chiari indici di iperattività adrenergica.

Questi dati consentono di concludere, quindi, che è stato raggiunto dopo il trattamento un livello inferiore di arousal autonomico, e quindi segnali di stress cronico.

Comunque non si deve sottovalutare l'importanza della diminuzione della frequenza cardiaca e della tensione del muscolo frontale durante la fase di Stress, anche se sembra difficile interpretare esclusivamente questo dato come un effetto secondario della tensione, dello sforzo e dello stress mentre si esegue il compito. D'altra parte, anche il lieve incremento nella temperatura periferica, insieme al trend della conduttanza cutanea, può essere interpretato come di un indice di un livello più basso di vasocostrizione periferica.

Come si è già detto, i dati relativi alla cortisolemia sono di difficile interpretazione a causa dell'ampio *range* dei valori rilevati ed è precisamente per questa ragione che il relativo decremento è così interessante. È infatti noto che in ogni funzione fisiologica un ritorno ai

valori di riposo insufficiente o addirittura assente possa essere considerato come uno dei segni maggiormente indicatori di stress cronico; una diminuzione significativa nell'ormone dello stress, proprio durante la fase di recupero, potrebbe essere interpretato come un ulteriore indice di una minore attivazione adrenergica. Uno dei fattori cruciali della valutazione tramite profilo psicofisiologico è la rilevazione delle differenze nel livello di ciascun parametro relativamente alle tre fasi (Baseline-Stress-Recupero). Ciò potrebbe essere misurato non solo grazie a variabili autonome ma anche attraverso il monitoraggio di tutti quei processi controllati e mediati dall'asse adeno-ipotalamico così come da un incremento dei livelli di cortisolo. È assolutamente importante notare come i soggetti trattati mostrino una significativa inibizione della secrezione di cortisolo durante la fase di recupero del PPF. Questi risultati, specialmente in relazione all'estrema variabilità interindividuale dei livelli di cortisolo sierico, accentuano l'influenza positiva che ha la terapia a base di benzodiazepine sulla gestione dello stress cronico. Il presente studio mostra che le benzodiazepine aiutano a ridurre significativamente a ridurre alcuni comportamenti, alcuni segnali di stress psicofisiologico e ormonale, sia nella fase di Baseline sia durante il MST in un gruppo di soggetti che hanno recentemente accusato un infarto miocardico. Questi risultati mostrano un generale decremento dei livelli di stress per quei soggetti così come un generale abbassamento dell'attivazione adrenergica. Comunque nonostante il presente studio non sia stato condotto in doppio cieco esso presenta alcuni limiti da tenere in considerazione: innanzitutto non sono disponibili i dati concernenti un possibile effetto placebo dovuto sia al farmaco stesso sia a un setting psicologicamente confortevole e rassicurante, secondariamente un campione così ristretto di soggetti non può garantire la generalizzabilità dei risultati ottenuti nel presente studio. Nonostante ciò, poiché l'effetto inibente delle benzodiazepine sui livelli di attivazione adrenergica è già stato dimostrato in precedenti studi, questo è un importante risultato proprio perché ottenuto entro un setting sperimentale e clinico che dovrebbe incoraggiare ulteriori ricerche che includano studi di follow up al fine di confermare questi risultati in maniera longitudinale.

Bibliografia

Avis, N.E., McKinlay, J.B. & Smith, K. W. (1990). Is cardiovascular risk factor knowledge sufficient to influence behavior?. *American Journal of Preventive Medicine*; 6: suppl., 3:137-144.

Biondi, M., Pancheri, P. & Cotugno, A. (1987). Personalità e coping styles nella risposta immunitaria dei linfociti T in condizioni di stress emozionale. *Rivista di Psichiatria*, 22 (1), 1-10.

Bohnen, N., Houx, P., Nicolson, N. & Jolles, J. (1990). Cortisol reactivity and cognitive performance in a continuous mental task paradigm. *Biological Psychology* 31, 107-116.

Brambilla, F., Bellodi, L., Perna, G. & Garberi, A. (1993). Psychoneuroendocrine aspects of panic disorder, a stress - like disease. *Journal Of Endocrinological Investigation* ; 16, Suppl. 1: 52- 67.

Cacioppo, J.T. & Petty, R.E. (1981). Electromyograms as measures of extent and affectivity of information processing, *American Psychologist*, 36(5), 441-456.

Carney, R. M., Rich, M. W., Tevelde, A., Saini, J., Klark, K., Jaffe, A. S. (1987). Major depressive disorder in coronary artery disease. *American Journal of Cardiology*, 60,1273 -1275.

Cousins, N. (1991). Anatomy of an illness (as perceived by the patient). In A. Monat & R.S. Lazarus (Eds), *Stress and coping: An anthology (3rd ed.)* (pp. 48-61). New York, NY, US: Columbia University Press.

Crisp, A.H., Priest, R.G. (1971). Psychoneurotic profiles in middle age. *Brit. J. Psychiat.*. 21: 119-128.

- Crown, S. & Crisp, A.H. (1970). *Manual of the Middlesex Hospital Questionnaire (MHQ)*. Psychological Test Publications; Barnstaple, Devon, 67-91.
- Crown, S., Duncan, K.P. & Howell, R.W. (1970). Further evaluation of the Middlesex Hospital Questionnaire (MHQ). *Brit. J. Psychiat.*, 31, 116-118.
- Crown, S., Lucas, C.J. & Supramaniam, S. (1973). Delineation and measurement of study difficulty in students. *Brit. J. Psychiat.*, 33, 123-129.
- De Faire, U. & Theorell, T. (1977). Life changes and myocardial infarction. *Preventive Medicine*, 6, 302-311.
- Delle Chiaie, R., Carmenini, G., Seripa, S., et al. (1992). Stress psicologico e modificazioni di pressione arteriosa, frequenza cardiaca ed elettrocardiografiche in un gruppo di cardio-pazienti funzionali: uno studio controllato. *Medicina Psicosomatica*, 27, 29-49.
- Fisher, L. A. (1989). Corticotropin-releasing factor: endocrine and autonomic integration of responses to stress. *Tips*, 10, 189-194.
- Frank, C. & Smith, S. (1990). Stress and the heart: biobehavioral aspects of sudden cardiac death. *Psychosomatics*, 31(3), 255-263.
- Friedman, M. (1977). Some pathophysiologic phenomena observed in subjects exhibiting type A behaviour. In: T. Mason (Ed.), *Advancemrnt Heart disease* (111-143), New York: Grune & Stratton.
- Fuller, G.D. (1979). *Biofeedback methods and procedures in clinical practice*. San Francisco: Biofeedback Press.
- Galeazzi, A., Castelli, G. & Saccomani, M. V. (1979). Contributo alla taratura italiana delle PM 47 per soggetti in età dai 4 agli 11 anni (forma ad incastro e forma a quaderno). *Bollettino Di Psicologia Applicata*, 152, 79-81.
- Hubert, W. Jong & Meyer, R. (1990). Autonomic, neuroendocrine, and subjective responses to emotion-inducing film stimuli. *International Journal Of Psychophysiology*, 11, 131-140.
- Hubert, W., Jong & Meyer, R. (1992). Saliva cortisol responses to unpleasant film stimuli differ between high and low trait anxious subjects. *Neuropsychobiology*, 25,115-120.
- Kirschbaum, C., Steyer, R., Eid, M., Patalla, U., Schwenkmezger, P., & Hellhammer, D. H. (1990). Cortisol and behavior: 2. application of a latent state - trait model to salivary cortisol. *Psychoneuroendocrinology*, 15(4), 297-307.
- Kirschbaum, C., Strasburger, C. J., Jammers, W. & Hellhammer, D. H. (1989). Cortisol and behavior: adaptation of a radioimmunoassay kit for reliable and inexpensive salivary cortisol determination. Pharmacology Biochemistry & Behavior*, 34, 747-751.
- Lehnert, H., Beyer, J., Walger, P., Murison, R., Kirschbaum, C. & Hellhammer, D. H. (1989). Salivary cortisol in normal men: the effects of corticotropin-releasing factor and different psychological stimuli. In H. Weiner, I. Florin, *Frontiers Of Stress Research*.
- Lehnert, H., Rohrer, T., Richthofen, V., Shulz, C., & Beyer, J. (1993). Effects of the triazolo-benzodiazepine alprazolam on the stress and crh induced activation of the pituitary-adrenal axis. *Journal Of Endocrinological Investigation*, 16: Suppl. 1. 8, 22: 100-111.
- Manhem, K., Jern, C., Pilhall, M., Shanks, G. & Jern, S. (1991). Haemodynamic responses to psychosocial stress during the menstrual cycle. *Clinical Science*, 81, 17-22.
- Massing, W. & Angermeyer, M. C. (1985). Myocardial infarction on various days of the week. *Psychological Medicine*, 15, 851-857.

- McLeod, D.R., Hoehn-Saric, R., Porges, S.W. & Zimmerli, W.D. (1992). Effects of alprazolam and imipramine on parasympathetic cardiac control in patients with generalized anxiety disorder. *Psychopharmacology*, 107, 535-540.
- Mertens, C. (1986). Psychological etiology in cardiovascular disorders. Basic findings and new trends. *Acta Psychiatrica Belgica*, 86, 5-21.
- Nardella, R. (1979). *Un questionario di personalità a scale cliniche: il Middlesex Hospital Questionnaire (M.H.Q.)*. Firenze: O.S. pp. 26-29.
- Pruneti C. A., Giusti M., Boem A. & Luisi M., (2002). Behavioral, psycho-physiological and salivary cortisol modifications after short-term alprazolam treatment in patients with recent myocardial infarction, *Italian heart journal: official journal of the Italian Federation of Cardiology*, 3(1), 53-9.
- Pruneti C.A., L'Abbate A. & Steptoe A. (1993). Personality and Behavioral changes, in patients after myocardial infarction. *Research Communications in Psychology, Psychiatry and Behavior*, 18, 37-51.
- Pruneti, C. (2005). *Manuale di Diagnostica e Clinica Psicologica*. Parma, Ed. Santa Croce.
- Pruneti, C. A., Vogele, C. & Steptoe, A. (1991). Stress e disturbi cardiovascolari. Problemi metodologici nell' utilizzo della tecnica dello stress mentale (Mental Stress Test). *Medicina Psicosomatica*, 36, 343-356.
- Pruneti, C.A. (1985). Dati normativi del test PM 47 coloured su un campione di bambini italiani. *Bollettino Di Psicologia Applicata*, 176, 27-35.
- Pruneti, C.A. (1994). Presentazione e valutazione psicofisiologica di una nuova versione computerizzata del test PM 47 Coloured di Raven. *Bollettino Di Psicologia Applicata*, 210, 41-48.
- Pruneti, C.A. (1995). Psychophysiological response in healthy subjects and in patients after myocardial infarction elicited by a new computerized version of the Raven Coloured PM 47 as mental stress test. *Functional Neurology*, X, 4-5: 195-201.
- Pruneti, C.A., Mazzei, M.G., L' Abbate, A. & Baracchini-Muratorio, G. (1988). Aspetti psicopatologici nel paziente cardiovascolare: possibile ruolo prognostico di alcune caratteristiche della personalità. *Annali di Neurologia e Psichiatria*, 82, 1-17.
- Raven, J. C. (1940). Matrix test. *Mental Health*, 1, 27-34.
- Raven, J. C. (1956). *Guide to using the coloured progressive matrices, sets A, Ab and B*. London: H. K. Lewis Publisher; 45-62.
- Reda M.A., Demontis D., Blanco S. (1988, October). *Profili psicofisiologici e organizzazioni cognitive*. Paper presented at 5° Congresso Nazionale A.I.A.M.C.: Salute e stile di vita, Treviso.
- Rosenman, R. H. & Friedman, M. (1977). Modifying type A behaviour pattern. *Journal of Psychosomatics Research*, 21, 323-233.
- Ruddel, H., Langewitz, W., Schachinger, H., Schmieder, R. & Schulte, W. (1988). Hemodynamic response patterns to mental stress: diagnostic and therapeutic implications. *American Heart Journal*, 116(2), 617-627.
- Sbandi, M. (1958). Taratura delle progressive matrices 1947 di J. C. Raven. *Bollettino Di Psicologia Applicata*, 25-30, 185-198.
- Selye, H. (1970). The evaluation of stress concept. Stress and cardiovascular disease. *American Journal of Cardiology*, 26, 289- 299.

- Steptoe, A. & Vogele, C. (1991). Mental stress test is an effective inducer of vasospastic angina pectoris: comparison with cold pressor, hyperventilation and master two-step exercise test. *International Journal of Cardiology*, 70(2),155-163.
- Steptoe, A. & Wardle, J. (1988). Emotional fainting and the psychophysiological response to blood and injury: autonomic mechanisms and coping strategies. *Psychosomatic Medicine*, 50, 402-417.
- Stratton, J. R. & Halter, J. B. (1985). Effect of a benzodiazepine (alprazolam) on plasma epinephrine and norepinephrine levels during exercise stress. *American Journal Of Cardiology*, 56, 136-139.
- Stupnicki, R. & Obminski, Z. (1992). Glucocorticoid response to exercise as measured by serum and salivary cortisol. *European Journal Of Applied Physiology*, 65, 546-549.
- Suarez, E. C. & Willians, R. B. Jr. (1989). Situational determinants of cardiovascular and emotional reactivity in high and low hostile men. *Psychosomatic Medicine*, 51, 404-418.
- Tavazzi, L., Mazzuero, G., Giordano, A., Zotti, A.M. & Bertolotti, G. (1984). Hemodynamic characterization of different mental stress tests. Breakdown in human adaptation to stress. Nijoff Publishers, Commission Of European Comunity, Bruxelles: pp.923-934.
- Taylor, C. B., Hayward, C., King, R., et al (1990). Cardiovascular and symptomatic reduction effects of alprazolam and imipramine in patients with panic disorders results of a double - blind placebo controlled trial. *Journal Of Clinical Psychopharmacology*, 10,112-118.
- Timio, M. (1980). *Stress e cardiopatie*. Roma: Lombardo Editore.
- Widgren, B.R., Wikstrand, J., Berglund, G. & Andersson, O.K., (1992). Increased response to physical and mental stress in men with hypertensive parents. *Hypertension*, 205, 606-611.
- Wittling, W. & Pfluger, M. (1990). Neuroendocrine hemisphere asymmetries: salivary cortisol secretion during lateralized viewing of emotion - related and neutral films. *Brain And Cognition*, 14, 243-265.
- Zotti, A.M., Bettinardi, O., Soffiantino, F., Tavazzi, L. & Steptoe, A. (1991). Psychophysiological stress testing in postinfarction patients. psychological correlates of cardiovascular arousal and abnormal cardiac responses. *Circulation*, 83, Supplement II 4, 25-35.