



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI CATANIA
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA
DOTTORATO DI RICERCA IN MEDICINA NEUROVEGETATIVA
XXIV CICLO (2009-2011)
Coordinatore: Prof. M. Zappia

Dott. GIOVANNI LO TURCO

**Analisi spettrale dell'Heart Rate Variability
in pazienti con disturbi psichici:
valutazione del Sistema Nervoso Autonomo nei
Disturbi psicotici, d'ansia e dell'umore.**

TESI DI DOTTORATO

Relatore:
Chiar.ma Prof.ssa Liria Grimaldi di Terresena

INDICE

| | |
|---|-----------|
| INTRODUZIONE | 2 |
| TECNICHE DI MISURA ED ANALISI DELLA HRV | 5 |
| HEART RATE VARIABILITY E DISTURBI PSICHICI: DATI PRESENTI IN LETTERATURA | 14 |
| STUDIO SPERIMENTALE | 22 |
| Ipotesi | 22 |
| Metodo | 23 |
| Strumenti | 26 |
| Risultati | 27 |
| Discussione | 33 |
| APPENDICE A. TABELLE | 46 |
| APPENDICE B. GRAFICI | 50 |
| APPENDICE C. ARTICOLO | 61 |
| RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI | 63 |

INTRODUZIONE

La frequenza cardiaca può essere definita come il numero medio di battiti cardiaci al minuto: in realtà il tempo che intercorre fra un battito cardiaco e l'altro non è costante, ma cambia in continuazione.

La Heart Rate Variability (HRV) è il grado di fluttuazione dell'intervallo tra i battiti cardiaci misurati come intervallo R-R e rappresenta la naturale variabilità della frequenza cardiaca in risposta a fattori quali il ritmo del respiro, gli stati emozionali, ansia, stress, rabbia, rilassamento, pensieri, etc.

In condizioni di normalità, la frequenza cardiaca risponde prontamente a questi fattori, modificandosi in base alla situazione, per meglio far adattare l'organismo alle diverse esigenze che l'ambiente continuamente sottopone.

Normalmente, un individuo sano mostra un buon grado di variabilità della frequenza cardiaca, cioè una buona adattabilità psicofisica alle diverse situazioni.

L' HRV è correlata all'interazione fra il **Sistema Nervoso Simpatico e Parasimpatico** (Fig.1).

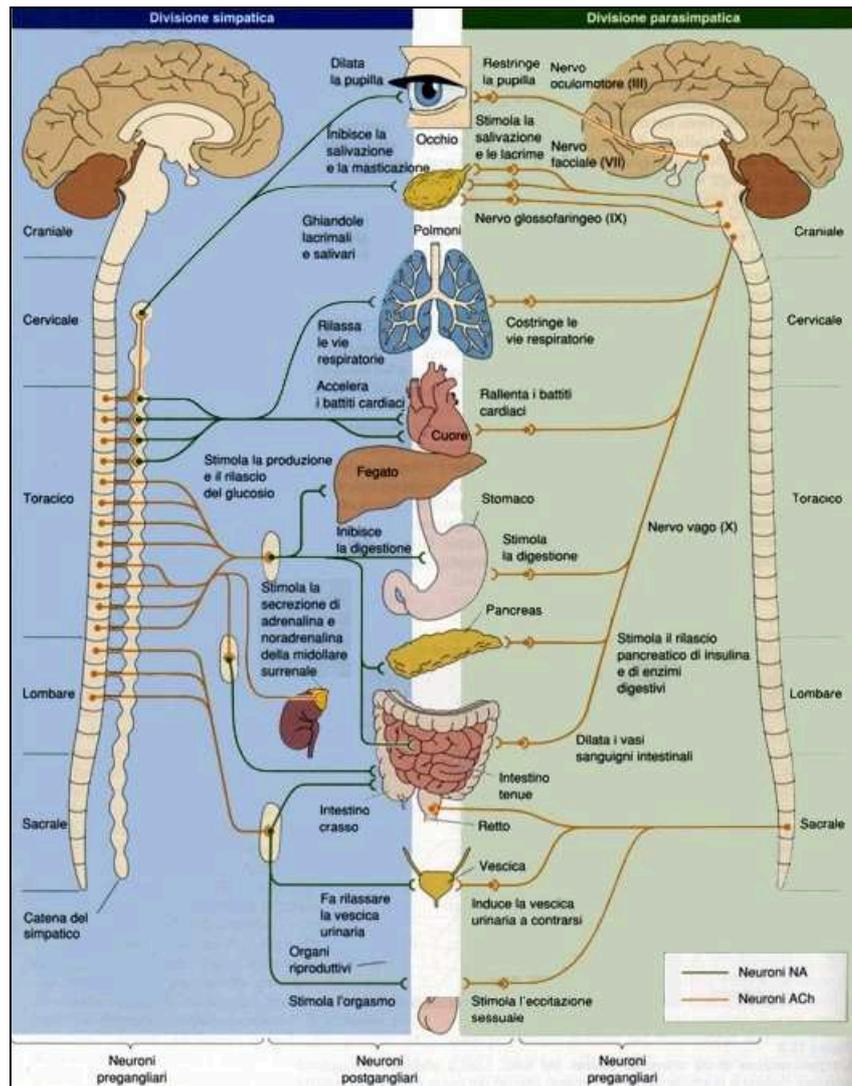


Fig. 1 – Sistema nervoso autonomo

In particolare, il Sistema nervoso Simpatico è responsabile della normale risposta dell'organismo a una situazione di allarme, lotta, stress e quando viene attivato, produce una serie di effetti quali: accelerazione del battito cardiaco, dilatazione dei bronchi, aumento della pressione arteriosa, vasocostrizione periferica, dilatazione pupillare, aumento della sudorazione. I mediatori chimici di queste risposte vegetative sono la noradrenalina, l'adrenalina, la corticotropina, e diversi corticosteroidi.

Al contrario, il Sistema Nervoso Parasimpatico rappresenta la normale risposta dell'organismo ad una situazione di calma, riposo, tranquillità ed assenza di pericoli e stress e quando viene attivato, produce un rallentamento del ritmo cardiaco, un aumento del tono muscolare bronchiale, dilatazione dei vasi, diminuzione della pressione, rallentamento della respirazione, rilassamento muscolare. Esso agisce attraverso il mediatore chimico acetilcolina.

L'organismo, in ogni momento, si trova in una situazione determinata dall'equilibrio o dalla predominanza di uno di questi due sistemi nervosi.

La capacità dell'organismo di modificare il proprio bilanciamento verso l'uno o l'altro sistema, è molto importante ed è fondamentale ai fini di un equilibrio dinamico sia dal punto di vista fisiologico che psicologico.

La tecnica di misura ed analisi della variabilità della frequenza cardiaca (HRV), permette di *valutare il bilanciamento dell'attività fra il sistema nervoso Simpatico e Parasimpatico* e di dedurre informazioni sul rischio di aritmie cardiache e di infarto in quanto l'HRV può essere considerato un indice di potenziale cardiotossicità e dunque di Neuropatia autonoma cardiaca (1, 2).

TECNICHE DI MISURA ED ANALISI DELLA HRV

L'HRV è nata all'origine nell'ambito della cardiologia, ma numerosi studi scientifici, negli ultimi anni, hanno mostrato la sua importanza come indicatore attendibile anche in altri ambiti applicativi riguardanti per es. la psicofisiologia, la psicologia, la psichiatria, la psicoterapia e la medicina dello sport.

La HRV può essere analizzata nel *dominio del tempo* e nel *dominio della frequenza*. Le misure nel dominio del tempo sono semplici statistiche derivate dagli intervalli battito-battito di origine sinusale e sono espresse in unità di tempo (msec). La più importante tra queste misure è la deviazione standard (DS) degli intervalli R-R.

L'approccio nel dominio della frequenza si basa sull'identificazione e quantificazione (in termini di frequenza e potenza) dei principali ritmi oscillatori di origine fisiologica di cui si compone una sequenza di intervalli R-R.

In ambito cardiologico, la HRV viene misurata attraverso un apparecchio elettrocardiografico, con normali elettrodi di superficie che si applicano a livello del cuore, ed un software specifico per l'analisi dei dati.

In ambito diverso dalla cardiologia, la HRV può essere più agevolmente misurata mediante un sensore Fotopletismografico applicato ad un dito. Tale sensore funziona tramite l'emissione e la captazione di luce infrarossa che viene assorbita dal sangue e vengono, dunque, rilevate le variazioni cicliche del tono pressorio nei capillari delle dita che rappresentano fedelmente il battito cardiaco.

I dati, dopo essere stati digitalizzati, vengono analizzati da un software che provvede a calcolare la distanza esatta fra un battito cardiaco e l'altro (espressa in millisecondi) (Fig.2) e, quindi, ad elaborare un diagramma che esprime la distanza R-R in funzione del numero di battiti cardiaci.

Questo diagramma viene chiamato TACOGRAMMA e viene raccolto normalmente nell'arco di 4-5 minuti (circa 300 battiti cardiaci) (Fig.3).

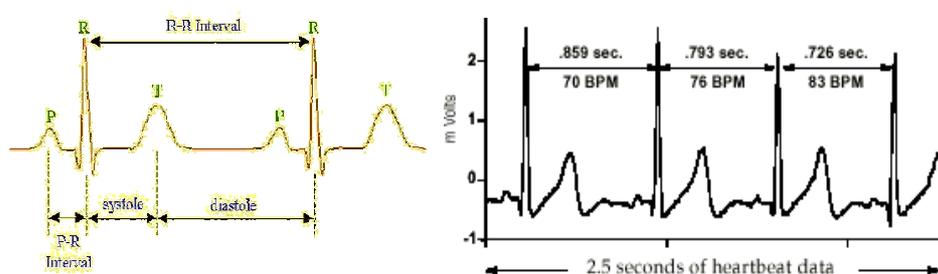


Fig. 2 - Distanza R-R

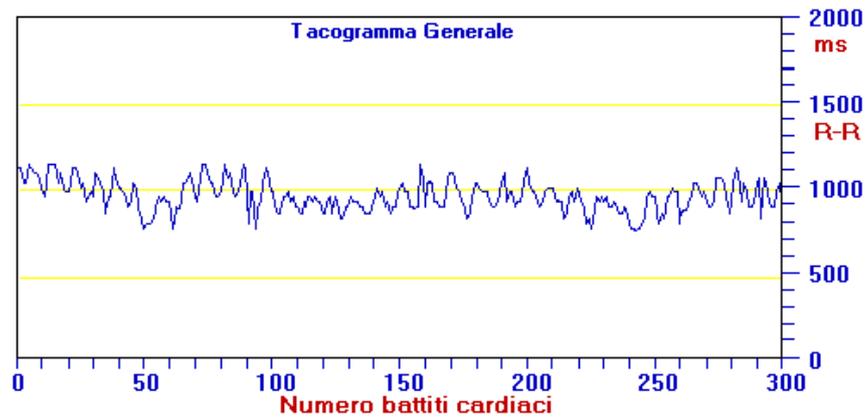
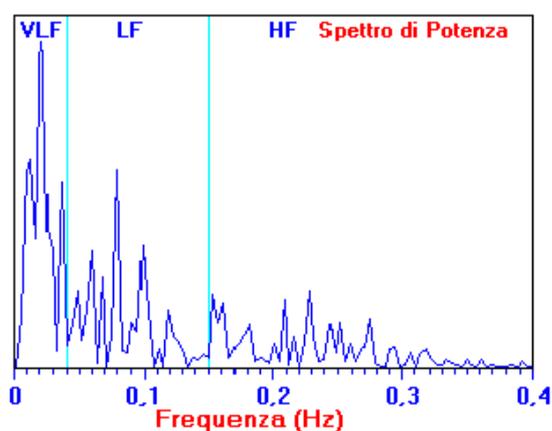


Fig. 3 – Tacogramma

A questo punto il software, attraverso operazioni chiamate "Resampling del tacogramma", esegue la Trasformata di Fourier ed il calcolo dello **Spettro di Potenza del tacogramma**.

Lo Spettro di Potenza rappresenta *le componenti di frequenza del tacogramma*, e contiene le informazioni essenziali ai fini della stima del bilanciamento fra Simpatico e Parasimpatico.

Lo Spettro di potenza (nel dominio delle frequenze) esprime la potenza delle frequenze comprese fra 0.01 e 0.4 Hz. La potenza (Power) viene espressa in millisecondi al quadrato (Fig.4).



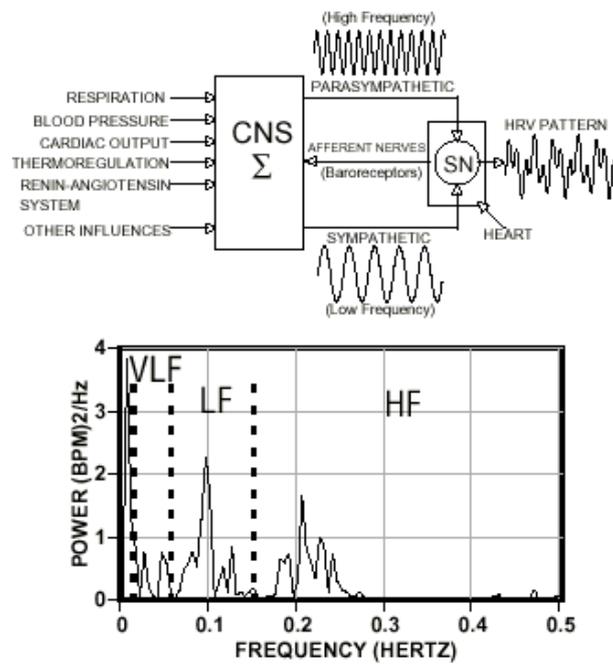


Fig. 4 - Spettro di potenza del tacogramma

Gli studi e le ricerche degli ultimi anni, hanno permesso di distinguere tre sotto-bande di frequenze, chiamate rispettivamente:

1) **VLF (Very Low Frequency)** frequenze comprese fra 0.01 e 0.04 Hz

La banda VLF è dovuta in parte all'attività del Sistema Nervoso Simpatico, dai cambiamenti nella termoregolazione e, in ambito psicologico, è influenzata dalle preoccupazioni e dai pensieri ossessivi (worry and rumination)

2) **LF (Low Frequency)** frequenze comprese fra 0.04 e 0.15 Hz.

La banda delle LF viene considerata principalmente correlata all'attività del **Sistema Nervoso Simpatico** (responsabile di cambiamenti lenti della frequenza cardiaca), e all'attività di regolazione dei barocettori.

3) **HF (High Frequency)** frequenze comprese fra 0.15 e 0.4 Hz.

La banda delle HF viene considerata espressione dell'attività del **Sistema Nervoso Parasimpatico** (responsabile di cambiamenti rapidi della frequenza cardiaca). Questa zona di frequenze subisce una elevata influenza da parte del ritmo e profondità della respirazione.

L'interpretazione finale dei dati si basa sui parametri "**Deviazione Standard**" del tacogramma o anche il parametro "**Total Power**" (che è proporzionale al quadrato della deviazione standard).

Entrambi questi parametri esprimono il grado complessivo della variabilità della frequenza cardiaca, quindi l'attività complessiva del Simpatico + Parasimpatico.

I valori della Power sono spesso espressi anche nella loro forma logaritmica.

I valori di riferimento (utilizzati da una delle più avanzate ditte Americane nel settore della HRV, la Cardiologix nel loro software HeartScanner) sono i seguenti:

- Frequenza Cardiaca = 59 - 96 b/m**
- Dev. Standard = 40 - 110 ms**
- Ln (Total Power) = 7.2 - 9.1**
- Ln (Power VLF) = 6.6 - 8.6**
- Ln (Power LF) = 5.9 - 8.0**
- Ln (Power HF) = 3.8 - 7.0**
- Rapporto LF/HF = 0.6 - 10**

Il rapporto fra Simpatico e Parasimpatico viene ricavato dal rapporto LF/HF ed il bilanciamento deriva da una delle 9 combinazioni possibili del logaritmo della Power delle bande LF e HF (Fig. 5).

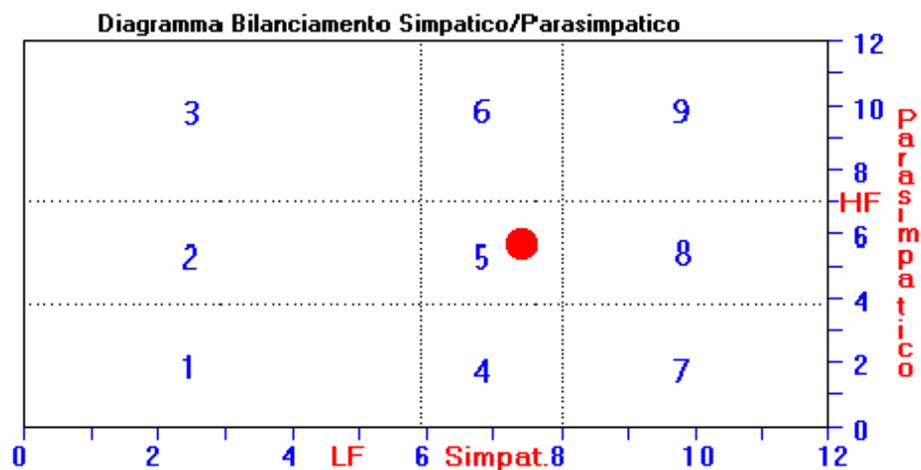


Fig. 5 - Bilanciamento LF/HF

Zona (1) LF=basso HF=basso

Viene mantenuto un bilanciamento fra il simpatico e il parasimpatico con un basso livello di attività di regolazione di entrambi i sistemi.

Zona (2) LF=basso HF=normale

Moderata dominanza del sistema parasimpatico con un basso livello del simpatico e normale livello di regolazione del parasimpatico.

Zona (3) LF=basso HF=alto

Significativa dominanza del sistema parasimpatico con un basso livello del simpatico ed alto livello di regolazione del parasimpatico.

Zona (4) LF=normale HF=basso

Moderata dominanza del sistema nervoso simpatico con un normale livello del simpatico e basso livello di regolazione del parasimpatico.

Zona (5) LF=normale HF=normale

Viene mantenuto un bilanciamento fra il simpatico ed il parasimpatico con un normale livello della loro attività regolatoria.

Zona (6) LF=normale HF=alto

Moderata dominanza del sistema parasimpatico con normale livello del simpatico ed alto livello di regolazione del parasimpatico

Zona (7) LF=alto HF=basso

Significativa dominanza del sistema simpatico con elevato livello del simpatico ed basso livello di regolazione del parasimpatico.

Zona (8) LF=alto HF=normale

Moderata dominanza del sistema simpatico con alto livello del simpatico ed normale livello di regolazione del parasimpatico.

Zona (9) LF=alto HF=alto

Viene mantenuto un bilanciamento fra il simpatico ed il parasimpatico con un elevato livello di attività di regolazione di entrambi i sistemi.



Nel 2006 è stato effettuato il primo studio che ha valutato simultaneamente le misure neurochimiche dell'attività simpatica (gold standard) e le misure della componente LF nei pazienti affetti da disturbo di panico, non evidenziando una stretta correlazione tra loro. Secondo questo studio, dunque, l'analisi spettrale dell'HRV sarebbe valida al fine di quantificare l'attività vagale cardiaca (HF) ma non quella simpatica di cui la componente LF non sarebbe un parametro attendibile ⁽³⁾, al contrario di quanto sostenuto in numerosi altri studi ^(4, 5, 6, 7).

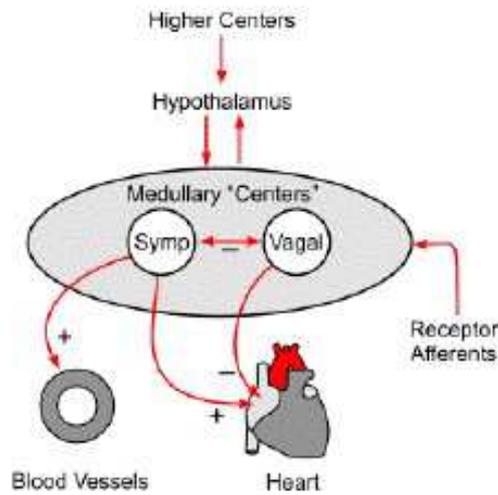
HEART RATE VARIABILITY E DISTURBI PSICHICI: DATI PRESENTI IN LETTERATURA

Secondo un modello di integrazione neuroviscerale, lo squilibrio del sistema nervoso autonomo, e segnatamente il ridotto tono parasimpatico, costituirebbero la via finale comune che lega stati emozionali negativi e malattia. Il sistema nervoso centrale regola l'equilibrio autonomico ed è strettamente collegato e parzialmente sovrapposto con le reti neurali deputate alle funzioni esecutive, sociali, affettive, attentive e motivazionali.

Emozioni come rabbia, frustrazione o ansia possono determinare alterazioni del ritmo cardiaco che indicano un minore sincronismo dell'azione reciproca delle due branche del SNA.

Le emozioni positive sono, invece, associate a pattern coerenti del ritmo cardiaco, determinati dalla sincronizzazione tra simpatico e parasimpatico, e all'incremento dell'attività parasimpatica.

Un circuito neurale comune, cortico-subcorticale inibitorio reciproco, lega strutturalmente e funzionalmente i processi psicologici con le manifestazioni fisiologiche (Fig. 6).



Quando la corteccia prefrontale è “off-line” per qualsiasi ragione, verrebbe ritirata l’inibizione parasimpatica e rilasciata una dominanza simpatica, condizione che può essere patogena se sostenuta per lunghi periodi (8). Una bassa HRV esprimerrebbe ipoattività prefrontale e dunque le misure di HRV potrebbero essere utilizzabili come indicatori del feedback neurale tra sistema nervoso centrale e periferico.

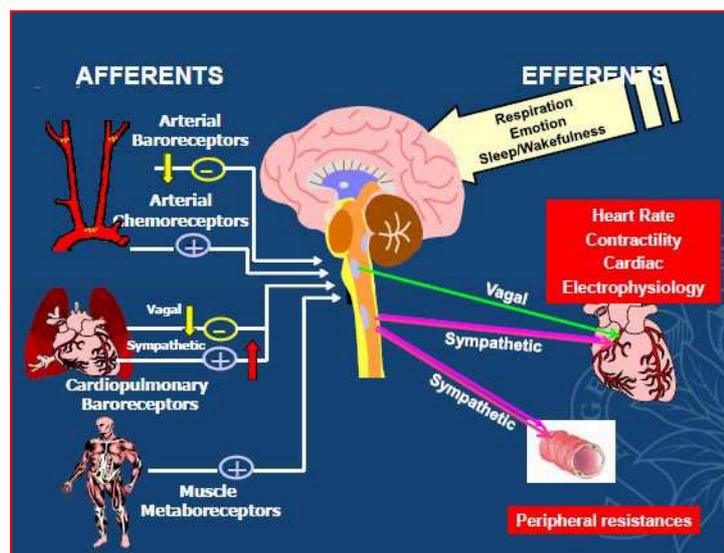


Fig. 6 – Circuito cortico-subcortiale

In psichiatria studi caso-controllo di analisi della HRV sono stati effettuati nella depressione unipolare, nel disturbo di panico, nel disturbo ossessivo-compulsivo, nel DPTS e nella schizofrenia.

Alcuni di questi studi affermano che i pazienti affetti da psicopatologia presentano una minore HRV rispetto ai controlli e gli indici di HRV correlano in modo significativo con i punteggi rilevati sulle scale sintomatiche. Inoltre, soggetti sottoposti a stress cronico presentano un pattern di iperarousal a riposo e di mancata risposta autonoma allo stress, come documentato dalle ridotte modificazioni della HRV durante esposizione a stimolazione psicologica. Resta tuttavia da chiarire se l'alterazione dei pattern di HRV rappresenti un antecedente o una sequela del disturbo psichiatrico (9).

Per quanto riguarda gli studi effettuati sui disturbi d'ansia, due di questi (1995 e 2006) mostrano una riduzione marcata delle componenti HF in pazienti con disturbo di panico, suggerendo che la ridotta HRV ne rappresenti una caratteristica (3, 10). Rechlin e coll., affermano che i pazienti affetti da disturbo di panico mostrano un incremento significativo delle componenti LF dello spettro di potenza ($P < 0.01$) e della frequenza cardiaca

($P=0.05$) che probabilmente indica una predominanza del simpatico sulla funzionalità cardiaca ⁽¹¹⁾.

Altri due studi del 1993 e 1995 evidenziano una riduzione della HRV in soggetti con Disturbo di panico e ansia fobica ^(12,13).

L'Heart rate variability è risultata significativamente più bassa nei pazienti che soffrono di Disturbo di panico rispetto ad un gruppo di controllo e ai pazienti affetti da Depressione ⁽¹⁴⁾.

Uno studio afferma che, in pazienti affetti da disturbo di panico, il trattamento con SSRI ed in particolare Paroxetina normalizza i valori dell'HRV ⁽¹⁵⁾.

Per quanto concerne gli studi sui disturbi dell'umore, nei pazienti affetti da Depressione maggiore si sono rilevati valori significativamente più bassi delle componenti HF e più alti delle componenti LF dello spettro di potenza rispetto ai gruppi di controllo ($P<0.025$), che indicano una riduzione dell'attività parasimpatica ⁽¹¹⁾ ed un incremento dell'attività simpatica ⁽¹⁶⁾.

Gorman e coll., affermano che i pazienti affetti da disturbi d'ansia e dell'umore presentano bassi valori di variabilità della frequenza cardiaca che può essere correlata ad un aumentato rischio cardiovascolare per malattia coronarica ed aritmie. Dopo un infarto del miocardio, i pazienti depressi esibiscono una più

alta mortalità in confronto a pazienti che non soffrono di depressione ⁽¹⁵⁾. Nashani non evidenzia differenze significative tra soggetti affetti da depressione e soggetti che hanno subito un trapianto cardiaco. Ambedue questi gruppi presentano, invece, valori significativamente più bassi di HRV rispetto a controlli sani ⁽¹⁷⁾. Uno studio del 2008 afferma che la Depressione è associata a valori significativamente più bassi di Heart rate variability ma questa associazione sembrerebbe essere determinata dagli effetti degli antidepressivi ⁽¹⁸⁾. Secondo uno studio del 1993, non vi è, invece, alcuna differenza significativa in nessuna delle componenti della HRV tra pazienti depressi e controlli ⁽¹⁴⁾ e questo dato viene sostenuto anche dagli studi di Rechlin et al. ^(19, 20) che riguardano pazienti depressi non trattati farmacologicamente. Secondo Boettger, l'analisi dei parametri standard della HRV nel dominio del tempo e della frequenza non rileva differenze significative tra controlli e soggetti affetti da depressione non trattati farmacologicamente ⁽²¹⁾. Davenport afferma che i pazienti depressi esibiscono bassi valori di heart rate variability correlate ad un ridotto controllo vagale cardiaco. Questi fenomeni sarebbero, però, in gran parte derivati dagli effetti dei farmaci assunti ⁽²²⁾. Secondo Cohen e coll., i pazienti bipolari eutimici a riposo presentano valori significativamente

più bassi di HRV (37%), total power ed LF, con un aumento delle componenti HF, rispetto ad un gruppo di controllo mentre non si apprezzano differenze della frequenza cardiaca ⁽²³⁾. Uno studio del 2000, condotto da Carney et al. aveva già dimostrato un miglioramento della frequenza cardiaca e della HRV in pazienti depressi sottoposti a 16 sedute di terapia Cognitivo-Comportamentale, aprendo la strada ad ulteriori studi su possibile effetto benefico della psicoterapia, quali l'ENRICHD ⁽²⁴⁾. Balogh e coll., evidenziano un incremento della HRV in seguito all'efficacia del trattamento farmacologico in pazienti con Disturbo Depressivo che si può tradurre in un miglioramento delle funzioni autonome e una riduzione del rischio cardiovascolare ⁽²⁵⁾.

Tra gli studi effettuati su pazienti psicotici, uno del 2008 evidenzia una riduzione dell'attività vagale cardiaca in pazienti schizofrenici non trattati farmacologicamente ⁽²⁶⁾. Un altro del 2005 mostra una riduzione dell'attività efferente vagale, probabilmente a causa di un'alterata modulazione dei circuiti corticali-subcorticali ⁽²⁷⁾. Diversi studi evidenziano una riduzione delle componenti HF dell'HRV negli stati psicotici, indipendentemente dal trattamento farmacologico ^(28, 29, 30, 31).

Mentre secondo Rechlin et al. non vi è alcuna differenza significativa tra pazienti affetti da schizofrenia non trattati farmacologicamente e controlli (19, 20).

Dalla letteratura emergono, quindi, dati discordanti e non definitivi e questo potrebbe dipendere da vari motivi: differenze metodologiche e mancanza di criteri standardizzati di misurazione della HRV. Alcuni studi, ad esempio, non menzionano l'abuso di sostanze tra i criteri di esclusione; altri non escludono l'influenza farmacologica (10, 14, 15, 23) e non tutti utilizzano entrambe le misure convenzionali dell'HRV (analisi nel dominio del tempo e della frequenza).

Tutti gli studi sono stati effettuati tramite registrazione elettrocardiografica, spesso nelle 24 ore e questo, a volte, rende più difficoltosa l'esclusione di fattori confondenti quali per esempio il fumo di sigaretta che altera significativamente i parametri dell'heart rate variability (32) o la frequenza respiratoria. Non vi sono, inoltre, in letteratura, studi effettuati tramite sensore fotoplethismografico.

In soggetti clinicamente stabili la HRV si è dimostrata invariante per brevi periodi di tempo e non sensibile all'effetto

placebo, ragion per cui si presta a misurare possibili cambiamenti dopo interventi terapeutici. Pochi studi hanno valutato l'influenza di trattamenti psichiatrici sulla HRV, sia farmacologici che psicoterapeutici. Ad oggi applicazioni della HRV in psicoterapia riguardano principalmente il disturbo post-traumatico da stress e la depressione unipolare con riferimento a terapie cognitivo comportamentali. In questo senso l'analisi della HRV rappresenta uno strumento economico e non invasivo, sensibile al cambiamento, di cui è auspicabile un più ampio uso in futuro come misura di esito della psicoterapia anche per patologie diverse da quelle sinora studiate (9).

STUDIO SPERIMENTALE

IPOTESI

L'ipotesi primaria del presente studio è che i soggetti con disturbi psichici possano esibire alterazioni dell'HRV e della frequenza cardiaca come conseguenza di cambiamenti nel bilanciamento tra i sistemi Simpatico e Parasimpatico e che tali alterazioni siano ancora più evidenti in quei pazienti che assumono farmaci capaci di influenzare il Sistema nervoso autonomo.

L'ipotesi secondaria è che, in pazienti che esibiscono HRV alterata, il miglioramento clinico in seguito a terapia farmacologica o psicoterapia si associ ad un normalizzarsi dei valori dell'HRV.

Lo scopo dello studio è stato quello di testare l'ipotesi primaria confrontando l'heart rate variability, le componenti di frequenza del tacogramma e la frequenza cardiaca di un campione di pazienti affetti da disturbi psichici (in assenza di altre patologie organiche) con un gruppo di controllo costituito da soggetti sani (non affetti da disturbi psichici ed altre patologie).

L'altro scopo dello studio è stato quello di verificare l'ipotesi secondaria confrontando l'heart rate variability e le componenti di frequenza del tacogramma, in un campione di pazienti, nella fase precedente e successiva il raggiungimento dell'efficacia del trattamento in atto.

METODO

Lo studio è stato condotto su un campione di pazienti, di entrambi i sessi e di età compresa tra i 18 e 65 anni, affetti da disturbi psicotici, d'ansia e dell'umore, in accordo con i criteri del DSM IV.

I criteri di inclusione sono stati l'assenza di altre patologie, la normalità di ECG, emocromo ed esami ematochimici di routine e l'anamnesi negativa per segni o sintomi di patologie cardiache, polmonari ed endocrine e per abuso di sostanze.

I parametri rilevati nel campione clinico sono stati confrontati con un gruppo di controllo costituito da soggetti sani.

Allo scopo di escludere, dove possibile, l'influenza di alcuni psicofarmaci sulle funzioni autonome cardiache, i pazienti sono stati distribuiti in due gruppi:

Gruppo 1: pazienti che assumevano farmaci che influenzano il SNA

ANTIDEPRESSIVI

Triciclici (riduzione HRV) (19,35,36,37,38)
Mirtazapina (riduzione HRV) (33)
Bupropione (riduzione HRV) (33)
Venlafaxina (riduzione HRV – aumento simpatico) (45,46)
Duloxetina (riduzione HRV – aumento simpatico) (45,46)

NEUROLETTICI

Clozapina (riduzione HRV – aumento simpatico, riduzione parasimpatico) (34)
Olanzapina (aumento HRV – aumento simpatico) (26,39,48)
Aloperidolo (riduce simpatico) (26)
Fenotiazine (riduzione HRV) (48)
Zuclopentixolo (riduzione HRV) (48)
Clotiapina (profilo recettoriale)
Quetiapina (profilo recettoriale)
Aripiprazolo (profilo recettoriale)
Ziprasidone (profilo recettoriale)

STABILIZZANTI

Valproato (possibile riduzione simpatico, aumento parasimpatico) (40)
Topiramato (possibile riduzione simpatico, aumento parasimpatico) (40)
Carbamazepina (riduzione HRV – riduzione simpatico) (43)
Litio ?
Lamotrigina ?
Oxcarbazepina ?

BENZODIAZEPINE

Midazolam (riduzione HRV) (41)
Temazepam (riduzione HRV – aumento simpatico, riduzione parasimpatico) (42)
Triazolam (riduzione parasimpatico) (44)
Diazepam (riduzione parasimpatico) (47)
Lorazepam (riduzione parasimpatico) (47)
Alprazolam (aumento parasimpatico) (49)

ALTRI

Anticolinergici (riduzione HRV) (26)

Gruppo 2: pazienti che assumevano farmaci che non influenzano il SNA / che non assumevano terapia farmacologica

ANTIDEPRESSIVI

SSRI (35,36,38)
 Reboxetina (33)
 Trazodone (profilo recettoriale)

NEUROLETTICI

Amisulpride (26,48)
 Risperidone (26,39)

| | aloperidolo | clozapina | olanzapina | risperidone | quetiapina | ziprasidone | aripirazolo |
|---|-------------|-----------|------------|-------------|------------|-------------|-------------|
| Affinità di legame con potenziale effetto terapeutico (pKi media, nM) | | | | | | | |
| Dopamina D ₂ | 1,4 | 130 | 20 | 2,2 | 180 | 3,1 | 0,4 |
| Serotonina (5-HT) _{1A} | 3600 | 140 | 2100 | 210 | 230 | 2,5 | 4,4 |
| 5-HT _{1B/1D} | > 5000 | 1700 | 530 | 170 | > 5100 | 2,0 | 68 |
| 5-HT _{2A} | 120 | 8,9 | 3,3 | 0,29 | 220 | 0,39 | 3,4 |
| 5-HT _{2C} | 4700 | 17 | 10 | 10 | 1400 | 0,72 | 15 |
| Trasportatore del reuptake di 5-HT | 1800 | 3900 | > 15.000 | 1400 | > 18.000 | 53 | 98 |
| Trasportatore del reuptake di noradrenalina | 5500 | 390 | 2000 | 28.000 | 680 | 48 | 2090 |
| Affinità di legame | | | | | | | |
| Istamina H ₁ | 440 | 1,8 | 2,8 | 19 | 8,7 | 47 | 61 |
| Muscarinico M ₁ | 1600 | 1,8 | 4,7 | 2800 | 100 | 5100 | > 10.000 |
| α ₁ -adrenergico | 4,7 | 4,0 | 54 | 1,4 | 15 | 13 | 57 |
| α ₂ -adrenergico | 1200 | 33 | 170 | 5,1 | 1000 | 310 | 74 |
| <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> Alta affinità Affinità moderata Affinità bassa o nulla </div> | | | | | | | |
| Tabella 1. Affinità di legame degli antipsicotici di 2 ^a generazione per i diversi recettori nel confronto vs aloperidolo (modificata graficamente da ^[9]) | | | | | | | |

Fig. 7 – Profilo recettoriale antipsicotici

STRUMENTI

RILEVAZIONE HRV

La rilevazione dell'heart rate variability è stata effettuata tramite una strumentazione che si avvale di un canale fotopletiografico che permette di misurare la frequenza cardiaca sulla punta di un dito (in genere dito medio, preferibilmente della mano sinistra) per mezzo di un sensore posto sulla pelle e sensibile alle minime variazioni del flusso sanguigno.

La rilevazione si basa su un diodo emettitore infrarosso ed un fotodiodo ricevitore infrarosso miniaturizzati ad alta sensibilità (massima frequenza rilevata: 140 b/m circa).

La registrazione, della durata totale di 5 minuti circa, è stata effettuata con il soggetto in condizioni di riposo ed in posizione seduta, con temperatura ambientale compresa tra 19 - 29 °C.

TEST PSICODIAGNOSTICI

In fase di arruolamento, a ciascun paziente è stata somministrata la HAM-D in caso di Disturbi dell'umore, la HAM-A in caso di Disturbi d'ansia o la PANNS in caso di Disturbi psicotici.

Il test è stato, poi, somministrato ogni 3 mesi allo scopo di monitorare eventuali miglioramenti clinici ed in caso di miglioramento clinico (riduzione del punteggio totale stabilito di almeno 5 punti per HAM-A, 5 punti per HAM-D e 10 punti per la PANNS) la valutazione dell'HRV è stata ripetuta.

RISULTATI

Il campione clinico generale è costituito da 90 pazienti (48 maschi e 42 femmine, età media $39,82 \pm 11,82$) di cui 30 affetti da Disturbi dell'umore, 30 da Disturbi d'ansia e 30 da Psicosi.

Si è proceduto a dividere il campione generale in due gruppi, in quanto in 45 pazienti (23 maschi e 22 femmine, età media $39,58 \pm 12,93$ di cui 15 affetti da Disturbi dell'umore, 15 da Disturbi d'ansia e 15 da Psicosi) andava presa in considerazione la possibile influenza farmacologica sul SNA che, invece, si poteva escludere nei restanti 45 pazienti (24 maschi e 21 femmine, età media $40,08 \pm 10,76$ di cui 15 affetti da Disturbi dell'umore, 15 da Disturbi d'ansia e 15 da Psicosi).

Il gruppo di controllo è costituito da 45 soggetti sani (22 maschi e 23 femmine, età media $39,61 \pm 13,39$) (*tabella 1*).

La distribuzione per sesso non differisce significativamente tra i gruppi (Test esatto di Fisher $p=0,8$). L'ANOVA ad una via non evidenzia differenze d'età significative ($p=0,9971$).

La distribuzione delle variabilità (DS, normali e alterate) differisce significativamente tra controlli e campione clinico generale (Test esatto di Fisher, $p<0,0001$) con una prevalenza nei controlli di variabilità normali e nei pazienti di variabilità alterate (campione: bassa HRV in 37 casi, alta HRV in 13 casi, normale HRV in 40 casi; controlli: bassa HRV in 3 casi, alta HRV in 3 casi, normale HRV in 39 casi) (*grafico 1*) (*tabella 2*).

La distribuzione delle variabilità differisce significativamente anche tra controlli e i due gruppi con e senza influenza farmacologica (Test esatto di Fisher, $p<0,0001 - p<0,01$) (con influenza: bassa HRV in 27 casi, alta HRV in 2 casi, normale HRV in 16 casi; senza influenza: bassa HRV in 10 casi, alta HRV in 11 casi, normale HRV in 24 casi) (*grafico 1*) (*tabella 2*).

Il bilanciamento ottimale tra simpatico e parasimpatico (con normale livello di attività di regolazione di entrambi i sistemi) è presente nel 52% dei controlli, nel 36% del campione clinico, nel 47% dei pazienti senza influenza farmacologica e nel 28% dei pazienti con influenza farmacologica (questi dati non

comprendono i bilanciamenti mantenuti con livelli bassi o alti di attività di regolazione di entrambi i sistemi) (*grafico 2*).

Nel confronto tra gruppo di controllo e campione clinico nella sua totalità, il t-test per campioni non appaiati evidenzia valori significativamente più bassi ($p < 0,05$) della DS nei pazienti ($60,31 \pm 40,70$) rispetto ai controlli ($74,81 \pm 34,70$) (*grafico 3*). Non si evidenziano, invece, differenze significative ($p > 0,05$) tra HF nei pazienti ($5,37 \pm 1,47$) e nei controlli ($5,95 \pm 1,18$), e ($p > 0,05$) tra LF nei pazienti ($6,10 \pm 1,47$) e nei controlli ($6,69 \pm 1,22$) mentre appaiono significative le differenze della Ptot ($p < 0,05$) e delle VLF ($p < 0,05$) tra i due gruppi. Il t-test evidenzia inoltre valori significativamente più alti ($p < 0,01$) della frequenza cardiaca nei pazienti ($85,36 \pm 16,92$) rispetto ai controlli ($74,71 \pm 10,77$) (*grafico 4*) (*tabella 3*).

Nel confronto tra gruppo di controllo, il campione di pazienti per i quali si può escludere l'influenza farmacologica ed il campione con influenza farmacologica, l'ANOVA ad una via evidenzia una differenza significativa tra i gruppi ($p < 0,001$) e valori significativamente più bassi della DS ($p < 0,01$), di LF ($p < 0,001$), di VLF ($p < 0,001$), di HF ($p < 0,01$) e di Ptot ($p < 0,001$) solo nei pazienti con influenza farmacologica rispetto ai controlli

(test di Student-Newman-Keuls per confronti multipli) (*tabella 4*).

DS: controlli ($74,81 \pm 34,70$), con influenza ($47,31 \pm 34,90$), senza influenza ($75,17 \pm 42,22$)

LF: controlli ($6,69 \pm 1,22$), con influenza ($5,46 \pm 1,32$), senza influenza ($6,73 \pm 1,22$)

VLF: controlli ($6,82 \pm 0,8$), con influenza ($5,76 \pm 1,27$), senza influenza ($6,51 \pm 1,21$)

HF: controlli ($5,95 \pm 1,18$), con influenza ($4,81 \pm 1,36$), senza influenza ($5,92 \pm 1,28$)

Ptot: controlli ($7,71 \pm 0,97$), con influenza ($6,61 \pm 1,22$), senza influenza ($7,62 \pm 1,14$)

Nell'altro gruppo (campione nel quale viene esclusa l'influenza farmacologica) i valori della DS, di LF, HF e Ptot, non mostrano differenze significative dai controlli.

L'ANOVA ad una via mostra, inoltre, una differenza significativa tra i gruppi ($p < 0,01$) e valori significativamente più alti della frequenza cardiaca sia nei pazienti con influenza farmacologica ($p < 0,05$) ($83,76 \pm 16,36$) che nei pazienti senza influenza ($p < 0,01$) ($87,77 \pm 17,43$) rispetto ai controlli ($74,71 \pm 10,77$) (*grafico 5*).

Nel confronto tra controlli e sottogruppi di pazienti con Disturbi d'ansia, dell'umore e psicotici, il test di Student-Newman-Keuls per confronti multipli mette in evidenza valori significativamente più bassi di DS, LF, HF, VLF e Ptot ($p < 0,001$) solo nei pazienti affetti da Disturbi Psicotici con possibile influenza farmacologica. L'ANOVA ad una via mostra, inoltre, una differenza significativa tra i gruppi ($p < 0,05$) e valori significativamente più alti della frequenza cardiaca nei sottogruppi, fatta eccezione per i pazienti psicotici senza influenza farmacologica (*tabella 5*) (*grafico 6*).

DS: controlli ($74,81 \pm 34,70$), Soggetti psicotici in trattamento farmacologico ($37,4 \pm 23,47$)

LF: controlli ($6,69 \pm 1,22$), Soggetti psicotici in trattamento farmacologico ($5,08 \pm 1,10$)

HF: controlli ($5,95 \pm 1,18$), Soggetti psicotici in trattamento farmacologico ($4,37 \pm 1,09$)

VLF: controlli ($6,82 \pm 0,8$), Soggetti psicotici in trattamento farmacologico ($5,47 \pm 1,06$)

Ptot: controlli ($7,71 \pm 0,97$), Soggetti psicotici in trattamento farmacologico ($6,28 \pm 0,97$)

Nel confronto tra gli 8 soggetti in trattamento farmacologico con atipici e i 7 in trattamento con tipici non emergono differenze significative dei parametri della HRV (t-test, $p > 0,05$).

Il Test di student per campioni appaiati non evidenzia differenze significative tra fase precedente e successiva al miglioramento clinico nei pazienti con DS basse ($p > 0,05$ T0: $25,2 \pm 8,39$; T1: $32,8 \pm 6,39$) mentre le differenze appaiono significative ($p < 0,05$ T0: $129,18 \pm 23,87$; T1: $78,3 \pm 34,52$) nei pazienti con alte DS con riduzione della variabilità e conseguente riavvicinamento o rientro nei limiti della normalità (valutazione effettuata sui soggetti che hanno presentato un miglioramento clinico rilevato dalle scale sintomatiche: 10 soggetti con alta DS iniziale e 20 con bassa DS) (*tabella 6*) (*grafico 7*).

Non sono emersi cambiamenti significativi della frequenza respiratoria (range 13-17 atti/min) in nessuno dei soggetti e dunque ogni differenza significativa delle componenti HF può essere attribuita a modificazioni non respiratorie del tono parasimpatico.

DISCUSSIONE

Lo scopo del nostro studio è stato quello di testare l'ipotesi di alterazione della Heart rate variability e della frequenza cardiaca nei pazienti affetti da disturbi d'ansia, dell'umore e psicotici.

I nostri risultati evidenziano una bassa variabilità della frequenza cardiaca nel campione clinico generale, sul quale, però, influisce maggiormente il gruppo di pazienti in trattamento farmacologico ed in particolare il sottogruppo di soggetti affetti da psicosi.

Le uniche differenze statisticamente significative sono state, infatti, rilevate solo in questi pazienti, nei quali l'analisi spettrale del tacogramma mostra una riduzione della funzionalità parasimpatica (HF), del funzionamento globale del SNA (Ptot) e della componente LF, la cui interpretazione rimane, però, controversa (3).

Dal nostro studio, dunque, emerge un ruolo fondamentale degli antipsicotici nel determinare l'alterazione dei parametri della heart rate variability, mentre non si evidenzerebbero differenze significative in merito al trattamento con tipici e atipici, anche se nel valutare quest'ultimo dato va presa in considerazione la limitatezza dei due campioni.

Nei pazienti affetti da disturbi psicotici in trattamento farmacologico, il tacogramma appare paragonabile a quello dei soggetti che hanno subito un trapianto cardiaco (Fig. 8).

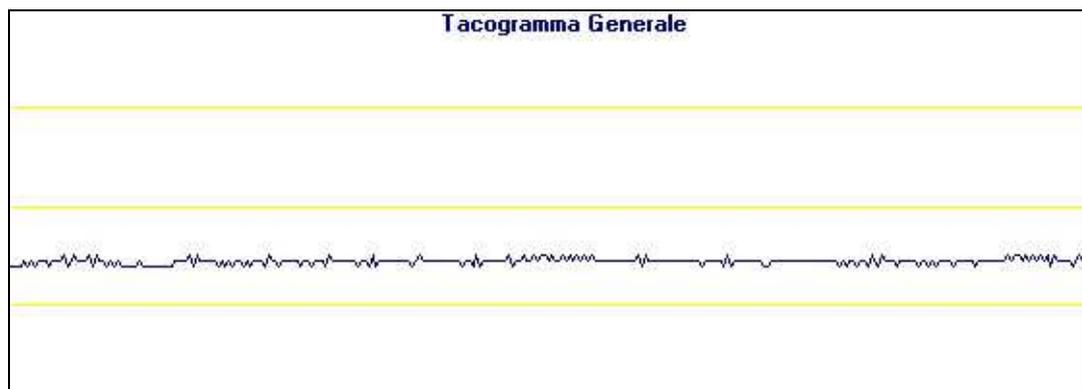


Fig. 8 – Tacogramma psicosi in trattamento farmacologico – bassa variabilità

Nel trapianto cardiaco il segnale ECG si presenta del tutto simile a quello di un soggetto normale ma la variabilità della sequenza R-R è ridotta in quanto il cuore trapiantato è denervato e quindi manca il controllo esercitato dal sistema nervoso autonomo (Fig. 9).

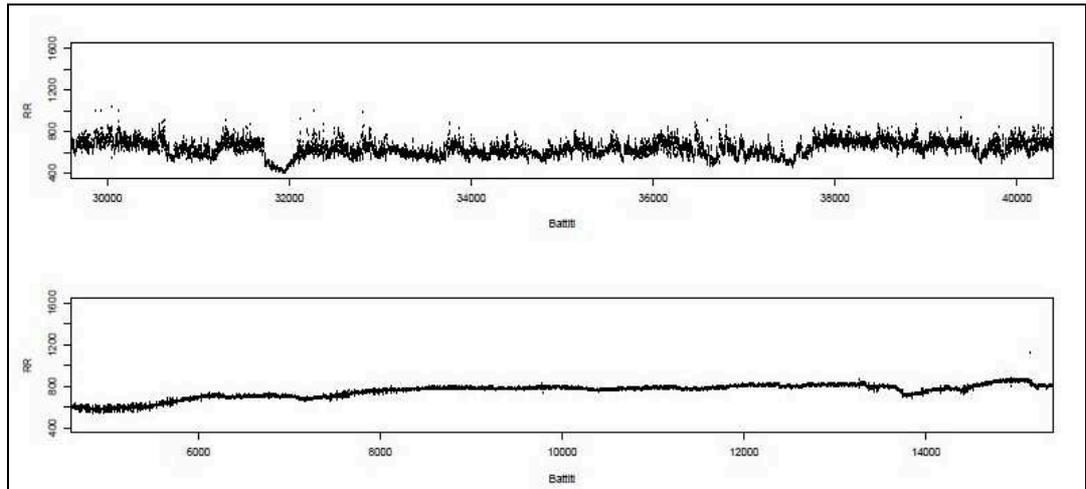


Fig. 9 – Tacogramma normale e nel trapianto cardiaco

La bassa variabilità della frequenza cardiaca può essere, quindi, considerata indice di neuropatia autonoma cardiaca e dunque di potenziale cardiotossicità.

Un ridotto valore di HRV è una buona misura predittiva di mortalità e complicazioni cardiache come le aritmie, sia in pazienti reduci da un infarto (2) sia in persone considerate sane.

È ben noto che alterazioni dell'equilibrio autonomo caratterizzate da un incremento dell'attività simpatica possono influenzare l'elettrofisiologia cardiaca, aumentando così la suscettibilità ad aritmie ventricolari e morte cardiaca improvvisa (1).

Lo studio di Nolan (50) evidenzia come, in pazienti affetti da patologie cardiovascolari croniche, una bassa HRV (SDNN < 50 ms) determini una mortalità pari al 60% in un intervallo di tempo

inferiore ai due anni mentre la presenza di un equilibrio autonomico preservato (SDNN >100 ms) permette di identificare una popolazione “a basso rischio” (circa il 20% dei soggetti in esame) con una sopravvivenza libera da eventi aritmici nei successivi due anni (Fig.10).

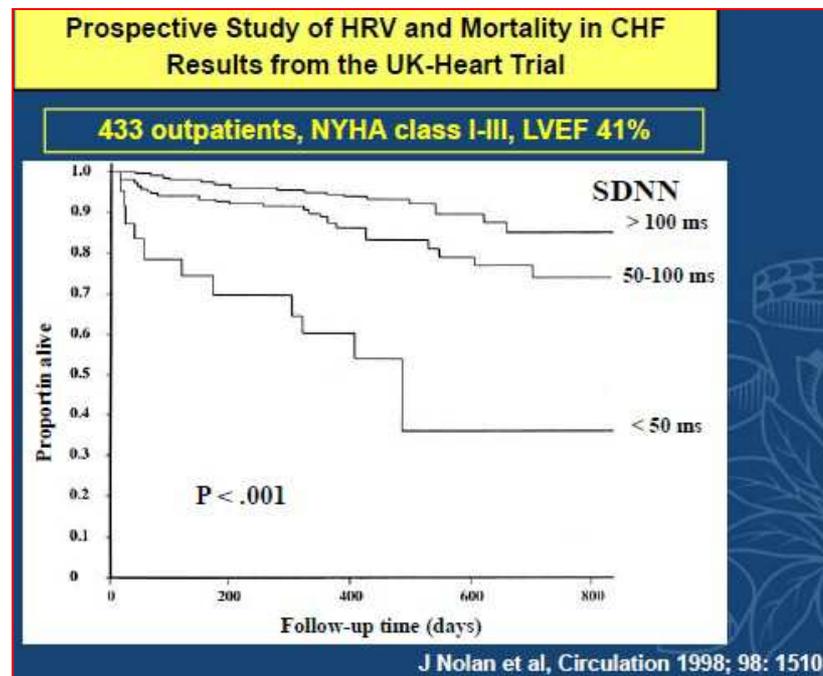


Fig. 10 – Mortalità in relazione alla HRV in cardiopatici

Uno studio del 2001 afferma che pazienti trattati con antipsicotici presentano un rischio pari a 1.4 volte di morte improvvisa rispetto individui non trattati farmacologicamente (51), mentre secondo un altro studio il rischio sarebbe pari a 3 volte sebbene gli aspetti specifici che contribuiscono a tale incremento non sono del tutto chiari (bassa HRV come conseguenza del

trattamento farmacologico o caratteristica specifica del disturbo)

(52).

Tale problematica viene affrontata anche dallo studio di Ray et al. (53). In questa ampia coorte retrospettiva i dati indicano che le persone in terapia con antipsicotici atipici hanno un aumentato rischio di morte improvvisa, dose-dipendente, che è essenzialmente identico a quello di coloro trattati con antipsicotici tipici. I farmaci antipsicotici atipici non sono più sicuri (in termini di rischio) di quelli tipici, così come evidenziato anche dal nostro studio (Fig. 11).

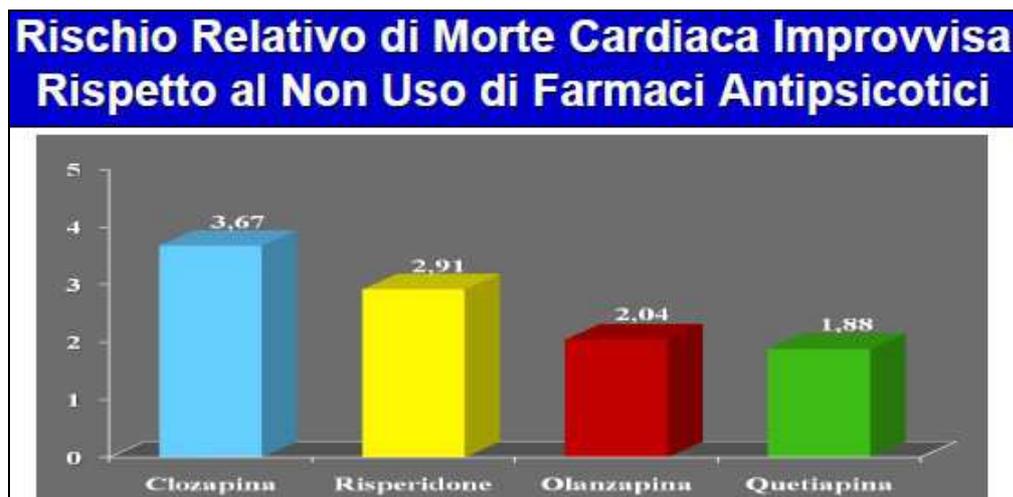


Fig. 11 – Antipsicotici e rischio di morte cardiaca improvvisa

I nostri dati evidenziano anche un incremento significativo della frequenza cardiaca in ambedue i campioni di pazienti (con e senza influenza farmacologica) e quindi, se l'alterazione dei parametri dell'HRV (bassa variabilità) sembra essere caratteristica esclusiva dei soggetti psicotici in trattamento farmacologico, l'incremento della frequenza cardiaca è, invece, caratteristica comune dei pazienti affetti da disturbi psichici indipendentemente dal trattamento farmacologico ed è proprio nel gruppo di pazienti nel quale si esclude l'influenza dei farmaci, che abbiamo riscontrato i valori più elevati.

Questo dato sembrerebbe evidenziare una certa indipendenza della heart rate variability dal valore assoluto della frequenza cardiaca. Si potrebbe, dunque, ipotizzare che lo sbilanciamento simpato-vagale a favore del Simpatico, responsabile dell'incremento della frequenza cardiaca, non è sempre di entità tale da determinare alterazione della HRV così come, invece, avviene a causa dell'influenza sul SNA dei farmaci ed in particolare degli antipsicotici.

Il valore assoluto della frequenza cardiaca rappresenta la risultante dell'attività delle due divisioni del sistema nervoso autonomo. Il determinante patogenetico della tachicardia è

rappresentato dallo sbilanciamento della fisiologica interazione simpato-vagale verso l'attivazione adrenergica (Fig. 12).

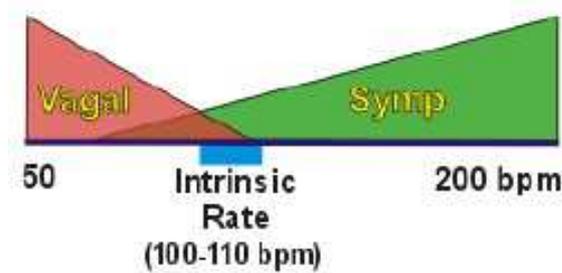


Fig. 12 – Azione del SNA sulla frequenza cardiaca

Numerosi studi clinici dimostrano una relazione consistente tra aumento della frequenza cardiaca e mortalità / morbilità cardiovascolare sia nella popolazione generale sia in presenza di cardiopatia nota. La relazione tra il valore della frequenza cardiaca e il rischio di sviluppare eventi cardiovascolari è stata esaminata nel corso degli ultimi 20 anni da numerosi studi epidemiologici che complessivamente coinvolgono una popolazione di oltre 100 000 soggetti senza malattia cardiovascolare nota, prevalentemente di sesso maschile e che sono stati seguiti per un tempo variabile dai 5 ai 36 anni. In queste “popolazioni generali”, il rischio di morte (inclusa la morte per malattia coronarica che è la causa di gran lunga più frequente) aumenta, indipendentemente dal sesso e dalla razza, in relazione all'aumentare della frequenza cardiaca a riposo ⁽⁵⁴⁾.

Dall'analisi dei dati della letteratura è possibile arguire come quasi tutti gli studi abbiano trovato una relazione lineare o addirittura esponenziale tra frequenza cardiaca e mortalità ⁽⁵⁵⁾ (Fig. 13).

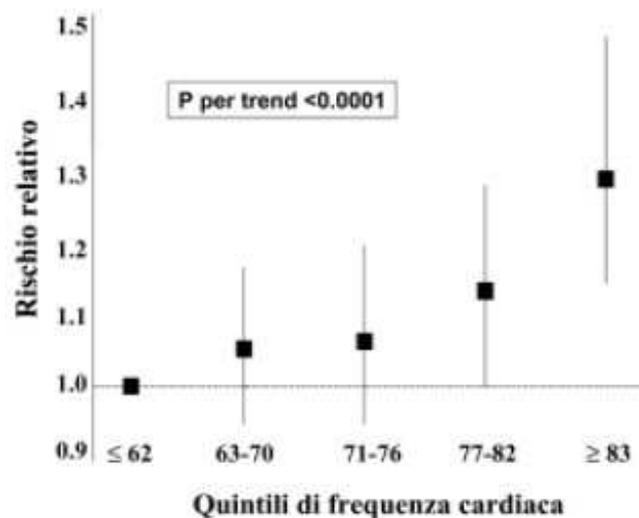


Fig. 13 – Rischio relativo di mortalità cardiovascolare per pazienti divisi in quintili di frequenza cardiaca

Per quanto attiene alla relazione con il rischio cardiovascolare in particolare, nei 10000 soggetti di uno studio svedese il rischio di morte per malattia coronarica raddoppia in presenza di valori di frequenza cardiaca > 90 b/min rispetto a valori < 60 b/min ⁽⁵⁴⁾ e nella maggioranza degli studi il limite inferiore del quantile più alto è risultato compreso tra 80 e 85 b/min ⁽⁵⁵⁾.

In particolare il nostro campione di controllo rientra nel quintile 71-76 mentre i due campioni clinici nel quintile > 83 .

In numerose casistiche infine vi è una relazione positiva anche verso l'accadimento di morte improvvisa ⁽⁵⁴⁾. Sebbene sia ormai consolidato che la relazione tra frequenza cardiaca e mortalità/morbilità cardiovascolare sia sostanzialmente indipendente dal sesso, essa risulta tuttavia più debole per il sesso femminile in assenza di fattori di rischio quali ipertensione e diabete: Secondo Greenland et al. la frequenza cardiaca rappresenta un fattore di rischio di mortalità per tutte le malattie cardiovascolari negli uomini giovani ed in uomini e donne di media età, e di mortalità per neoplasie in uomini e donne di media età mentre non è associata a mortalità nelle donne di età compresa tra 18 e 39 anni ⁽⁵⁶⁾.

Gli effetti negativi della tachicardia e la sua associazione con un aumento della morbilità e mortalità cardiovascolare possono essere, pertanto, interpretati come le conseguenze di un disturbo quantitativo dei meccanismi nervosi di regolazione cardiaca.

Un aumento dell'attività simpatica ha effetti sulla vulnerabilità aritmica e produce vasocostrizione coronarica e aumento delle resistenze periferiche che è risultato correlato allo sviluppo di insulino-resistenza e obesità.

Una frequenza cardiaca elevata è risultata un potente predittore dello sviluppo di ipertensione arteriosa ^(57,58) ed è,

inoltre, un determinante del consumo di ossigeno e della domanda metabolica e lo stress emodinamico correlato alla tachicardia può favorire l'instabilizzazione di una placca coronarica vulnerabile. La relazione tra frequenza cardiaca e lesioni aterosclerotiche è oggetto di una trattazione specifica: esiste, infatti, oggi una notevole messe di dati che dimostrano che una frequenza cardiaca elevata è associata ad aterosclerosi coronarica e carotidea e ad un aumentato rischio di sviluppare eventi cardiovascolari ⁽⁵⁵⁾.

Numerosi studi inoltre hanno documentato che un'aumentata frequenza cardiaca è un potente precursore di infarto miocardico.

Questa associazione è stata trovata inizialmente in uno studio dove il potere predittivo della frequenza cardiaca per eventi coronarici era superiore a quello del colesterolo e questo riscontro è stato successivamente confermato dai principali studi epidemiologici degli anni '80, quali lo studio Chicago Peoples Gas Company, lo studio NHANES ⁽⁵⁹⁾ e lo studio Framingham ^(60, 61).

Ad ulteriore sostegno dell'importante ruolo della frequenza cardiaca nel predire gli eventi cardiovascolari va sottolineato come nella maggioranza degli studi il potere predittivo di questa

variabile per la mortalità sia risultato superiore a quello della pressione arteriosa e/o del colesterolo (55).

L'evidenza epidemiologica consente quindi di concludere che esiste una forte associazione tra frequenza cardiaca e mortalità cardiovascolare, relazione che è presente a tutte le età ed in diversi contesti clinici, indipendentemente dall'esistenza di comorbilità associate (55).

Altro scopo del nostro studio è stato quello di testare l'ipotesi secondaria di normalizzazione dei valori dell'HRV, come conseguenza del miglioramento clinico, in seguito a terapia farmacologica o psicoterapia, in pazienti che esibiscono HRV alterata.

Secondo i nostri dati, il miglioramento clinico sembra promuovere la normalizzazione della HRV solo nei soggetti che mostrano alta DS iniziale. Nel valutare questo aspetto va, però, considerato il fatto che i soggetti con bassa DS iniziale provenivano principalmente dal gruppo con influenza farmacologica, per cui si può supporre che, nonostante si verifici un miglioramento clinico, permanga, comunque, il limite imposto dall'azione dei farmaci sul SNA. I soggetti con alta DS iniziale provenivano, invece, principalmente dal gruppo senza influenza farmacologica.

In conclusione, dallo studio della Heart rate variability e della frequenza cardiaca si evince un potenziale incremento del rischio di mortalità cardiovascolare in pazienti affetti da disturbi psichici come evidenziato dall'aumento dei valori della frequenza cardiaca, indipendentemente dal trattamento farmacologico.

Tale rischio appare ancora più pronunciato nei pazienti psicotici in trattamento farmacologico a causa della contemporanea riduzione significativa dei parametri della HRV dovuta all'interferenza dei farmaci antipsicotici sul sistema nervoso autonomo.

Alla luce di questi dati appare rilevante e consigliabile l'attuazione di controlli periodici, nei pazienti affetti da disturbi psichici, allo scopo di monitorare e attenzionare la funzionalità dell'apparato cardiovascolare, tramite periodici esami elettrocardiografici con particolare attenzione al tratto QTc, ecocolordoppler, rilevazioni della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa ed esami di routine.

A tal proposito appaiono utili le indicazioni fornite da Palatini per la gestione del soggetto con frequenza elevata: la frequenza cardiaca dovrebbe essere impiegata per stabilire il rischio cardiovascolare e nell'adulto dovrebbe essere considerata elevata

per valori ≥ 85 b/min (80 b/min nell'anziano); ai soggetti con frequenza elevata dovrebbe essere consigliato un programma di esercizio fisico aerobico e se questa misura non si rivelasse sufficiente, nell'iperteso dovrebbero essere somministrati farmaci antipertensivi ad azione bradicardizzante ⁽⁵⁵⁾.

APPENDICE A. TABELLE

| | Controlli (N=45) | Influenza farm. (N=45) | Nessuna influenza (N=45) | Campione tot. (N=90) |
|----------------|---------------------|---------------------------|-----------------------------|-------------------------|
| MASCHI | 22 | 23 | 24 | 48 |
| FEMMINE | 23 | 22 | 21 | 42 |
| ETA' | 39,61 ± 13,39 | 39,58 ± 12,93 | 40,08 ± 10,76 | 39,82 ± 11,82 |
| Disturbi Umore | | 15 | 15 | 30 |
| Disturbi Ansia | | 15 | 15 | 30 |
| Psicosi | | 15 | 15 | 30 |

Tabella 1. Caratteristiche demografiche dei campioni studiati

| Variabilità (DS) | Controlli (N=45) | Influenza farm. (N=45) | Nessuna influenza (N=45) | Campione tot. (N=90) |
|---------------------|---------------------|---------------------------|-----------------------------|-------------------------|
| NORMALI | <u>39</u> | 16 *** | 24 ** | 40 *** |
| BASSE | 3 | <u>27</u> | 10 | 37 |
| ALTE | 3 | 2 | <u>11</u> | 13 |

Tabella 2. Distribuzione delle Variabilità (DS) nei campioni

| Parametri Heart rate variability | Controlli (N=45) (GRUPPO A) | Campione generale (N=90) (GRUPPO B) | T-test |
|-------------------------------------|-----------------------------------|---|--------------|
| | | | |
| DS RR (msec) | 74,81 ± 34,70 | 60,31 ± 40,70 * | (p<0,05) B<A |
| LF | 6,69 ± 1,22 | 6,10 ± 1,47 | (p>0,05) B=A |
| HF | 5,95 ± 1,18 | 5,37 ± 1,47 | (p>0,05) B=A |
| VLF | 6,82 ± 0,8 | 6,01 ± 1,43 * | (p<0,05) B<A |
| Ptot | 7,71 ± 0,97 | 6,98 ± 1,22 * | (p<0,05) B<A |
| Frequenza cardiaca | 74,71 ± 10,77 | 85,36 ± 16,92 ** | (p<0,01) B>C |

Tabella 3. Confronto parametri HRV tra controlli e campione clinico generale

| Parametri Heart rate variability | Controlli (N=45) (GRUPPO A) | Influenza farm. (N=45) (GRUPPO B) | Nessuna influenza (N=45) (GRUPPO C) | ANOVA | Student-Newman-Keuls post hoc test |
|-------------------------------------|-----------------------------------|---|---|-----------|---------------------------------------|
| | | | | p | |
| DS RR (msec) | 74,81 ± 34,70 | 47,31 ± 34,90 ** | 75,17 ± 42,22 | (p<0,001) | B<A=C |
| LF | 6,69 ± 1,22 | 5,46 ± 1,32 *** | 6,73 ± 1,22 | (p<0,001) | B<A=C |
| HF | 5,95 ± 1,18 | 4,81 ± 1,36 ** | 5,92 ± 1,28 | (p<0,001) | B<A=C |
| VLF | 6,82 ± 0,8 | 5,76 ± 1,27 *** | 6,51 ± 1,21 | (p<0,001) | B<A=C |
| Ptot | 7,71 ± 0,97 | 6,61 ± 1,22 *** | 7,62 ± 1,14 | (p<0,001) | B<A=C |
| Frequenza cardiaca | 74,71 ± 10,77 | 83,76 ± 16,36 * | 87,77 ± 17,43 ** | (p<0,01) | B=C>A |

Tabella 4. Confronto parametri HRV tra controlli e campioni clinici

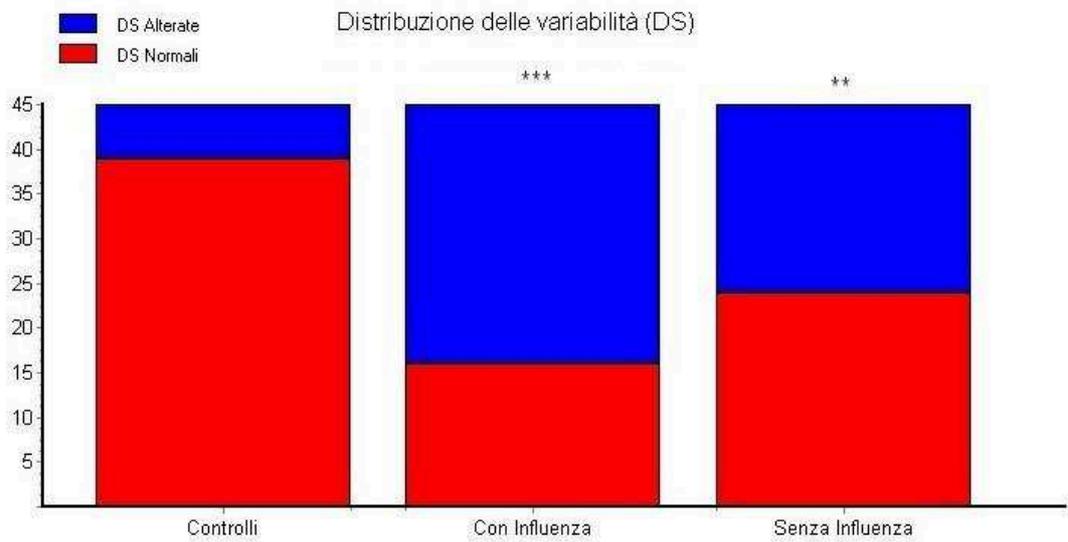
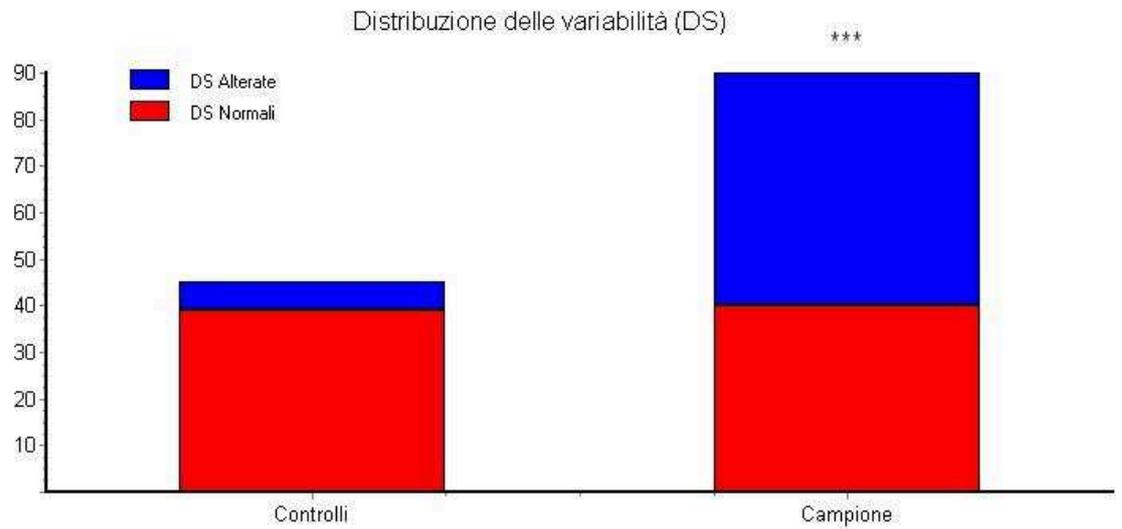
| | Controlli (N=45) (GRUPPO A) | Psicotici SI (N=15) (GRUPPO B) | Psicotici NO (N=15) (GRUPPO C) | ANOVA |
|---|--|---|---|---|
| Parametri Heart rate variability | | | | Student-Newman-Keuls post hoc test |
| DS RR (msec) | 74,81 ± 34,70 | 37,4 ± 23,47 *** | 68,17 ± 13,34 | B<A=C |
| LF | 6,69 ± 1,22 | 5,08 ± 1,10 *** | 6,80 ± 0,10 | B<A=C |
| HF | 5,95 ± 1,18 | 4,37 ± 1,09 *** | 5,50 ± 0,26 | B<A=C |
| VLF | 6,82 ± 0,8 | 5,47 ± 1,06 *** | 6,90 ± 0,88 | B<A=C |
| Ptot | 7,71 ± 0,97 | 6,28 ± 0,97 *** | 7,70 ± 0,43 | B<A=C |
| Frequenza cardiaca | 74,71 ± 10,77 | 83,12 ± 12,34 * | 81,57 ± 21,04 | B>A=C |
| | Controlli (N=45) (GRUPPO A) | Depressione SI (N=15) (GRUPPO B) | Depressione NO (N=15) (GRUPPO C) | |
| DS RR (msec) | 74,81 ± 34,70 | 49,43 ± 32,04 | 84,96 ± 39,76 | A=B=C |
| LF | 6,69 ± 1,22 | 5,75 ± 1,43 | 7,23 ± 0,83 | A=B=C |
| HF | 5,95 ± 1,18 | 5,18 ± 1,43 | 6,34 ± 1,23 | A=B=C |
| VLF | 6,82 ± 0,8 | 5,72 ± 1,30 | 6,76 ± 1,01 | A=B=C |
| Ptot | 7,71 ± 0,97 | 6,73 ± 1,30 | 7,98 ± 0,91 | A=B=C |
| Frequenza cardiaca | 74,71 ± 10,77 | 85,85 ± 15,75 ** | 94,64 ± 26,45 *** | B=C>A |
| | Controlli (N=45) (GRUPPO A) | Ansia SI (N=15) (GRUPPO B) | Ansia NO (N=15) (GRUPPO C) | |
| DS RR (msec) | 74,81 ± 34,70 | 64,69 ± 48,86 | 72,25 ± 45,93 | A=B=C |
| LF | 6,69 ± 1,22 | 5,99 ± 1,52 | 6,53 ± 1,38 | A=B=C |
| HF | 5,95 ± 1,18 | 5,37 ± 1,61 | 5,81 ± 1,36 | A=B=C |
| VLF | 6,82 ± 0,8 | 6,33 ± 1,54 | 6,37 ± 1,33 | A=B=C |
| Ptot | 7,71 ± 0,97 | 7,14 ± 1,48 | 7,47 ± 1,27 | A=B=C |
| Frequenza cardiaca | 74,71 ± 10,77 | 83,45 ± 23,70 * | 85,89 ± 12,12 ** | B=C>A |

Tabella 5. Confronto parametri HRV tra controlli e sottogruppi di pazienti

| | <u>T0</u> | <u>T1</u> | <u>T-Test</u> |
|-------------------------|----------------|----------------|----------------|
| DS iniziali (T0) | | | |
| DS BASSE | 25,2 ± 8,39 | 32,8 ± 6,39 | (p>0,05) T1=T0 |
| DS ALTE | 129,18 ± 23,87 | 78,3 ± 34,52 * | (p<0,05) T1<T0 |

Tabella 6. Andamento Variabilità nel miglioramento clinico

APPENDICE B. GRAFICI



Test esatto di Fisher

***) $p < 0,01$

****) $p < 0,001$

Grafico 1. Distribuzione delle Variabilità (DS) nei campioni

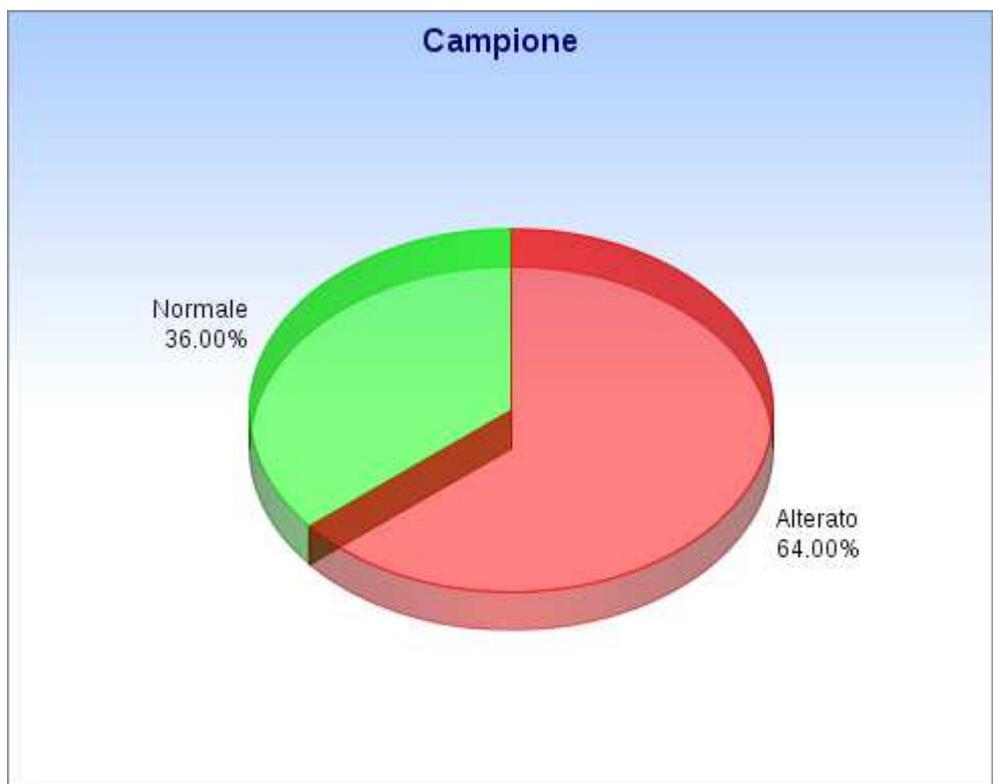
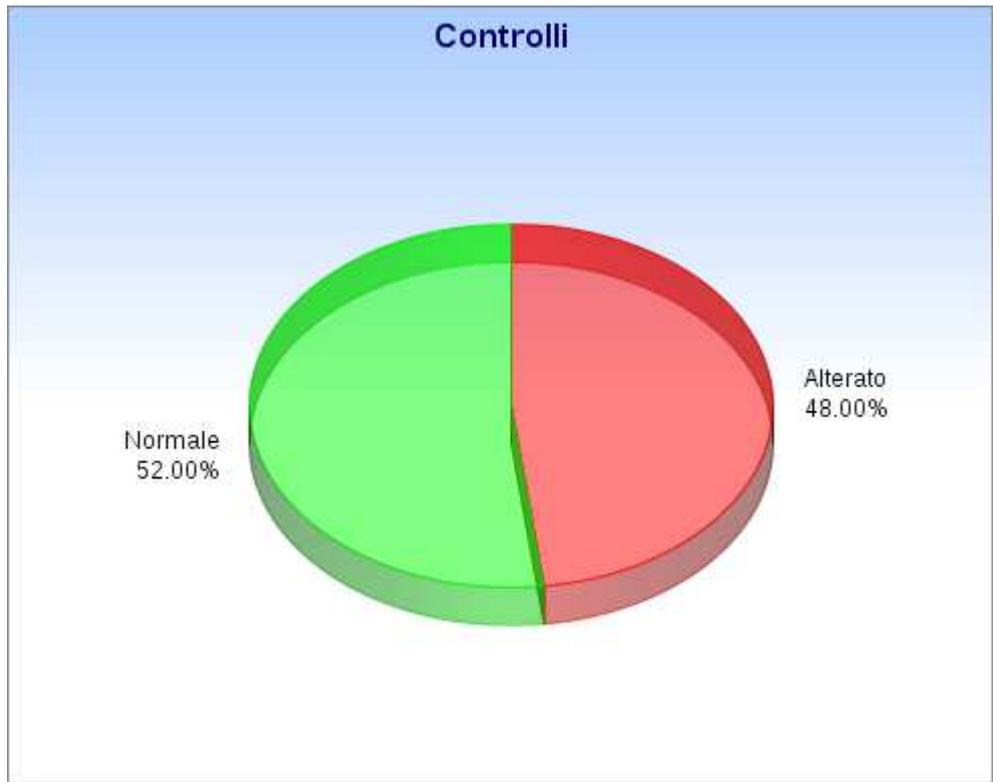


Grafico 2. Bilanciamento Simpato-Vagale ottimale (valori normali di regolazione di entrambi i sistemi)

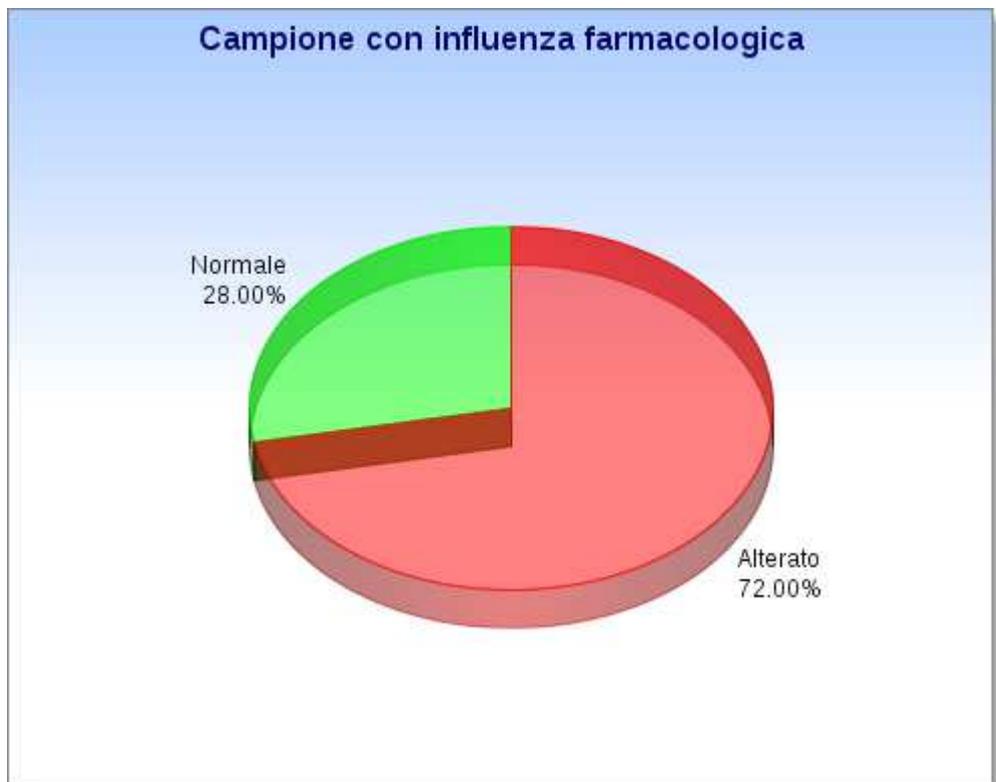
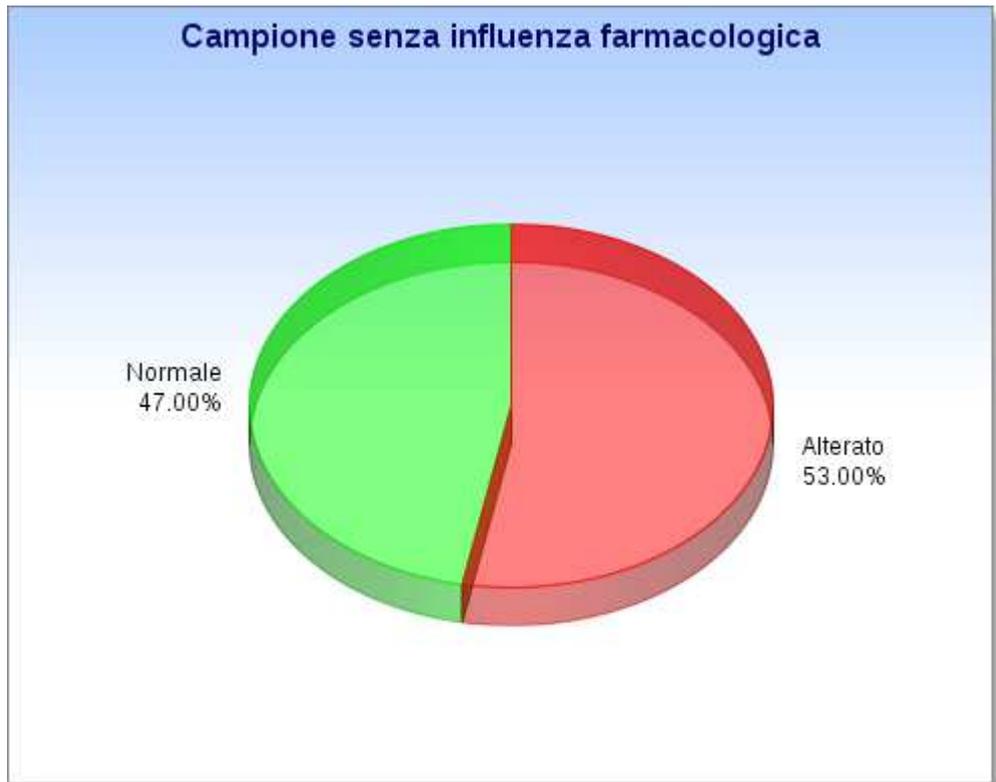
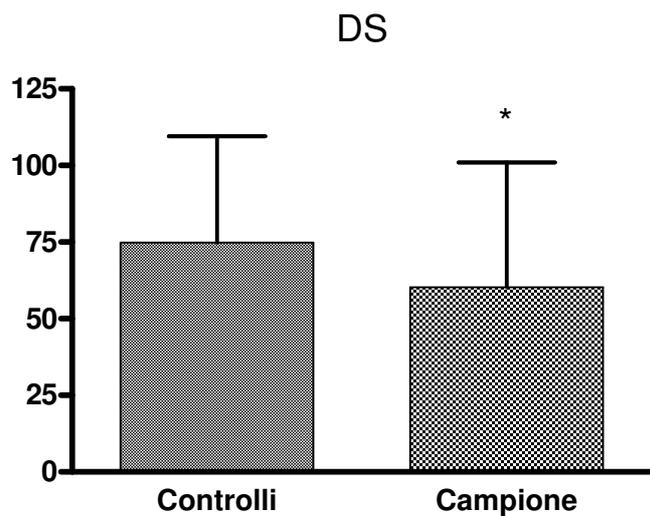
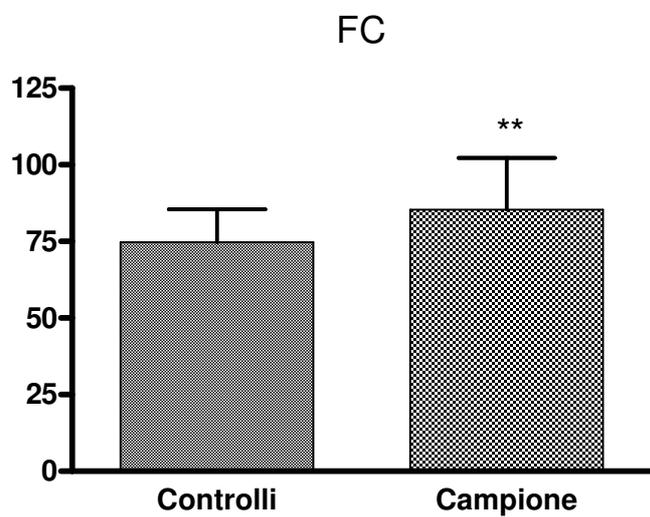


Grafico 2. Bilanciamento Simpato-Vagale ottimale (valori normali di regolazione di entrambi i sistemi)



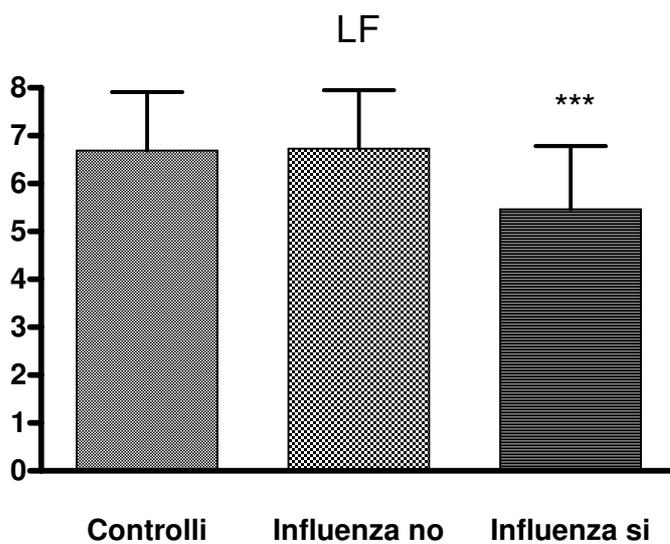
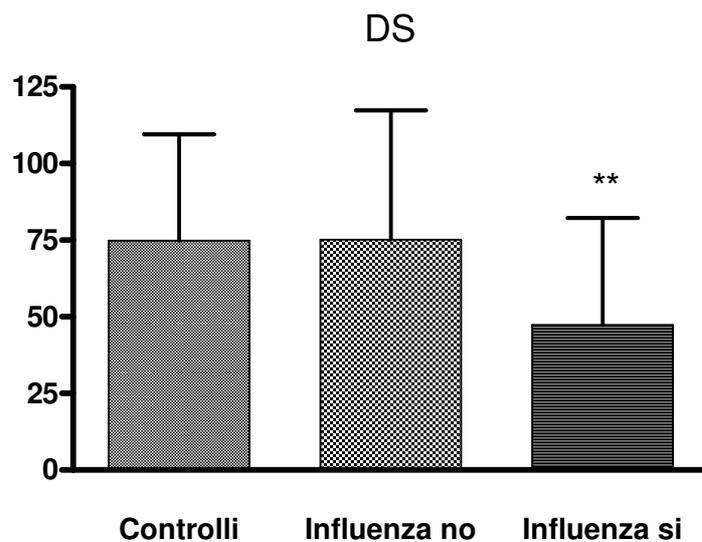
T-test
*) $p < 0,05$

Grafico 3. Confronto della variabilità (DS) tra controlli e campione clinico generale



T-test
**) $p < 0,01$

Grafico 4. Confronto della frequenza cardiaca tra controlli e campione clinico generale



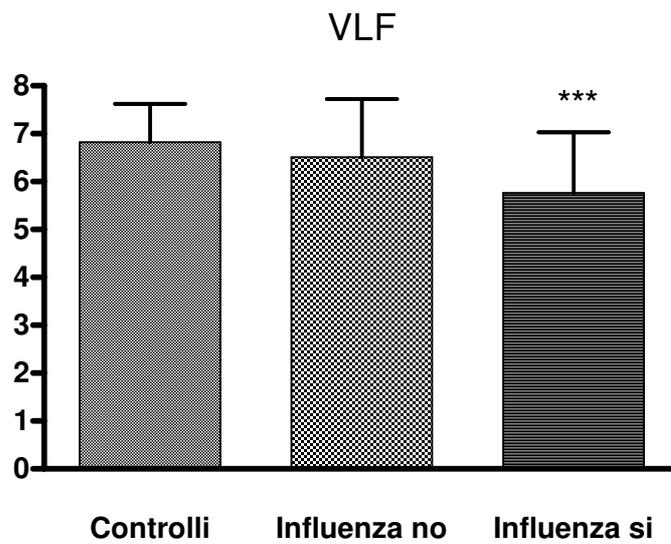
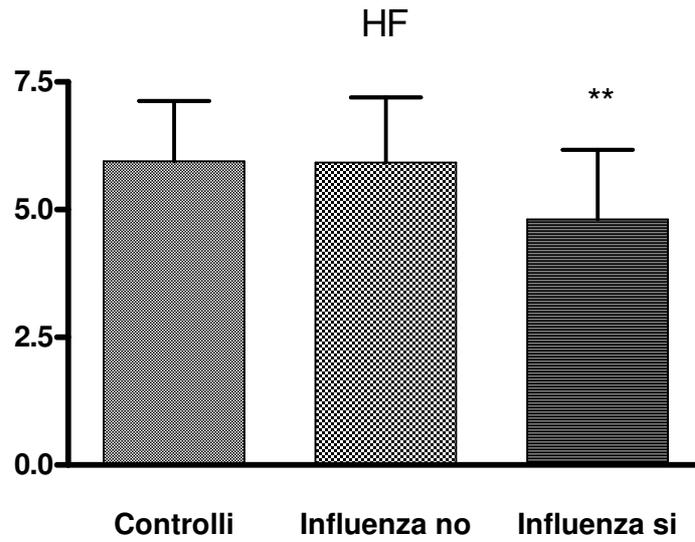
ANOVA ad una via – Test di Student-Newman-Keuls per confronti multipli

*) $p < 0,05$

**) $p < 0,01$

***) $p < 0,001$

Grafico 5. Confronto parametri HRV tra controlli e campioni clinici



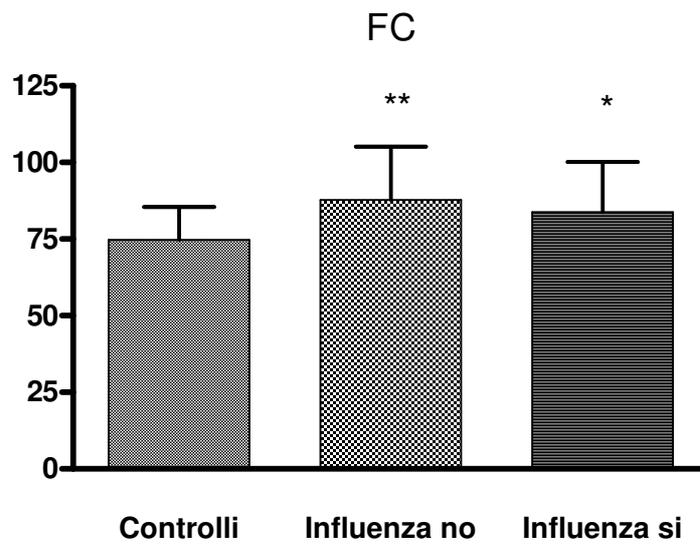
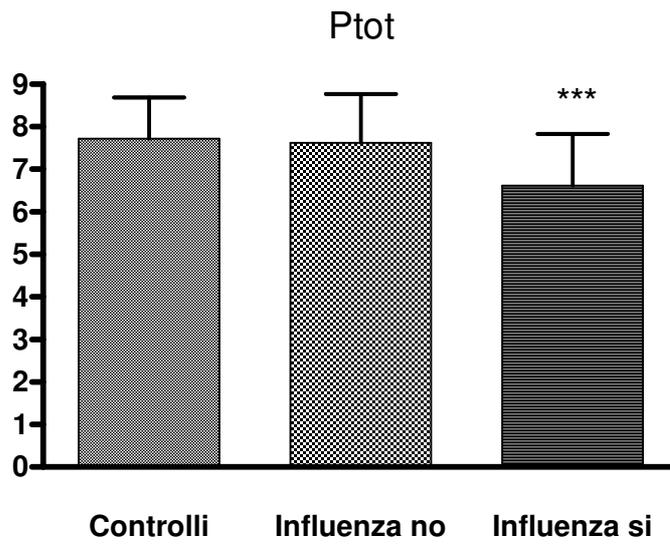
ANOVA ad una via – Test di Student-Newman-Keuls per confronti multipli

*) $p < 0,05$

**) $p < 0,01$

***) $p < 0,001$

Grafico 5. Confronto parametri HRV tra controlli e campioni clinici



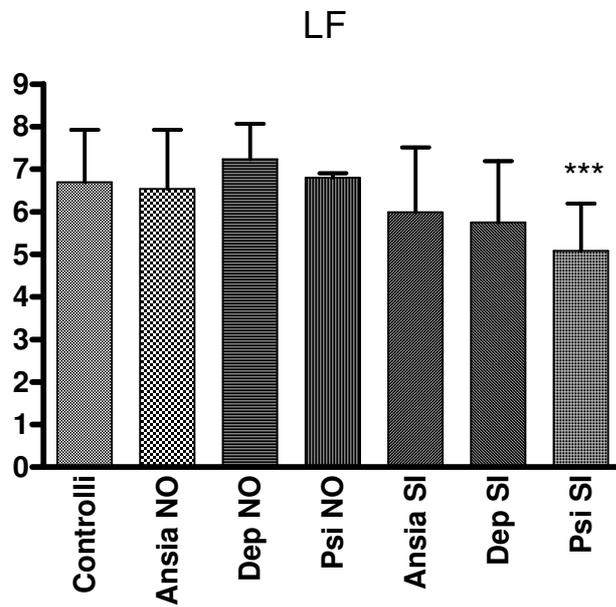
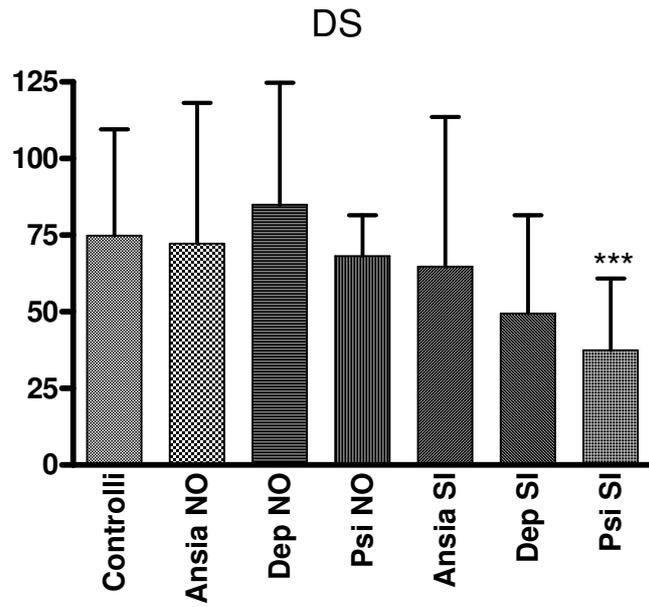
ANOVA ad una via – Test di Student-Newman-Keuls per confronti multipli

*) $p < 0,05$

**) $p < 0,01$

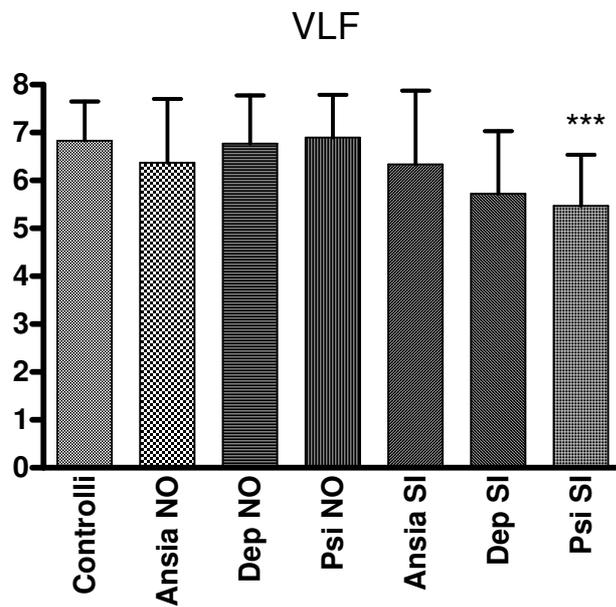
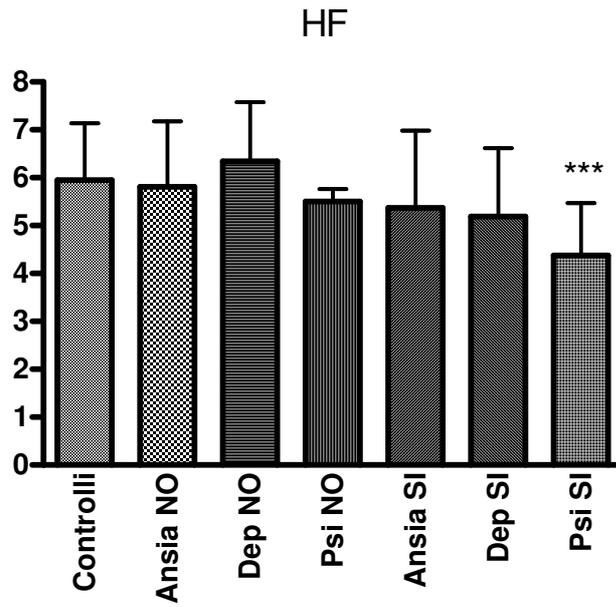
***) $p < 0,001$

Grafico 5. Confronto parametri HRV tra controlli e campioni clinici



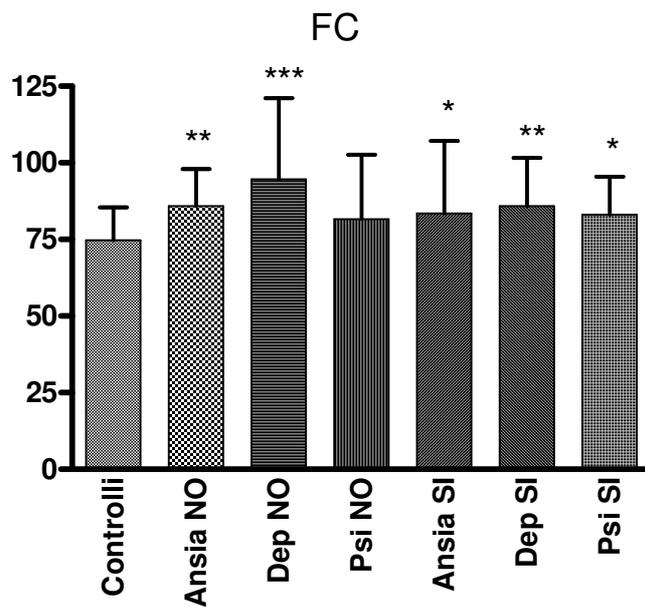
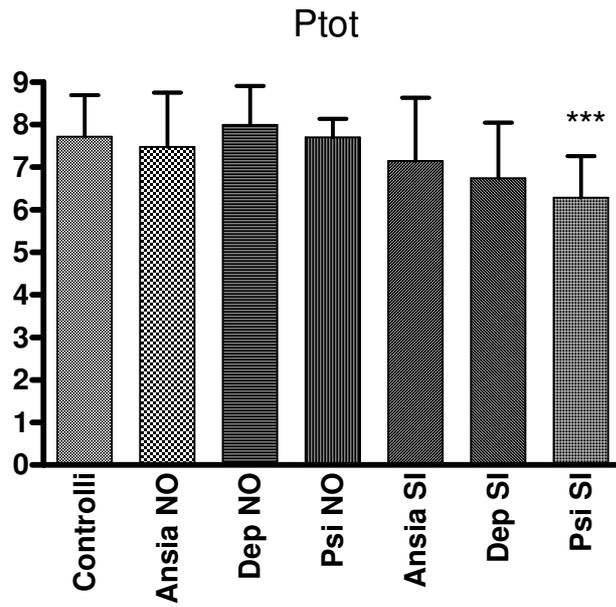
ANOVA ad una via – Test di Student-Newman-Keuls per confronti multipli
 (***) $p < 0,001$

Grafico 6. Confronto parametri HRV tra controlli e sottogruppi di pazienti



ANOVA ad una via – Test di Student-Newman-Keuls per confronti multipli
 (***) $p < 0,001$

Grafico 6. Confronto parametri HRV tra controlli e sottogruppi di pazienti



ANOVA ad una via – Test di Student-Newman-Keuls per confronti multipli

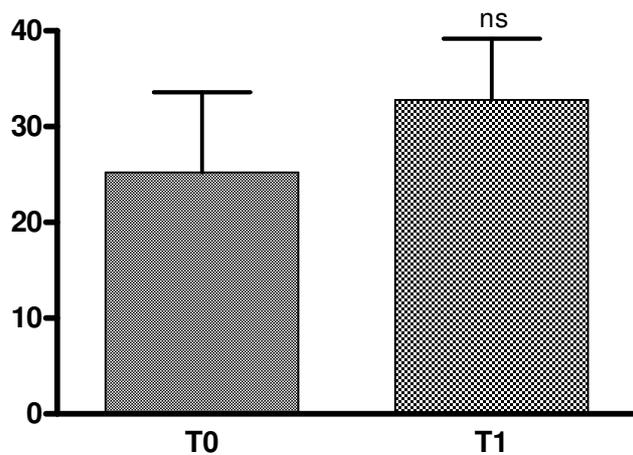
*) $p < 0,05$

**) $p < 0,01$

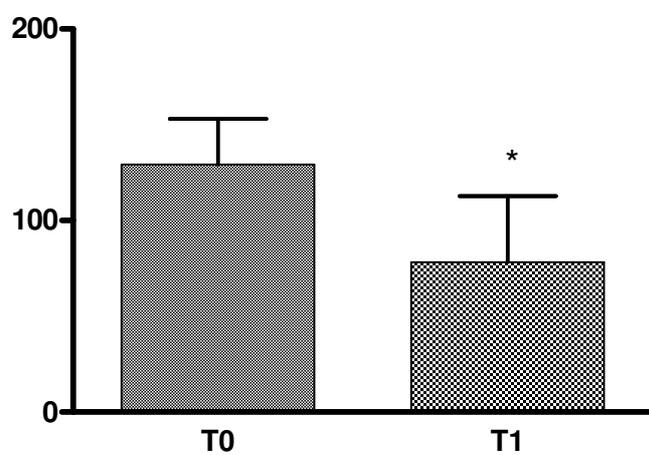
***) $p < 0,001$

Grafico 6. Confronto parametri HRV tra controlli e sottogruppi di pazienti

Miglioramento clinico (DS iniziali basse)



Miglioramento clinico (DS iniziali alte)



T-test per campioni appaiati

*) $p < 0,05$

Grafico 7. Confronto variabilità (DS) nel miglioramento clinico



Roma, 13 maggio 2011

Con la presente si certifica che l'articolo dal titolo *Analisi spettrale dell'Heart Rate Variability in pazienti con disturbi psichici: valutazione del sistema nervoso autonomo nei disturbi psicotici, d'ansia e dell'umore*, autori Giovanni Lo Turco, Liria Grimaldi di Terresena, è stato accettato dalla Casa Editrice e che vedrà la pubblicazione sul prossimo numero raggiungibile della nostra Rivista di Psichiatria.

Si rilascia la presente per gli usi consentiti dalla legge.

In fede

Ufficio Editoriale Periodici

[Dott.ssa Marialidia Rossi]

Analisi spettrale dell'Heart Rate Variability in pazienti con disturbi psichici: valutazione del Sistema Nervoso Autonomo nei Disturbi psicotici, d'ansia e dell'umore

*Spectral analysis of heart rate variability in psychiatric patients:
autonomic nervous system evaluation in psychotic, anxiety and depressive disorders*

GIOVANNI LO TURCO, LIRIA GRIMALDI DI TERRESENA

¹AOU Policlinico "G.Rodolico", UO di Psichiatria,
Dottorato di Ricerca in Medicina Neurovegetativa, Università di Catania

RIASSUNTO. Scopo. Lo scopo del presente studio è stato quello di testare l'ipotesi primaria di alterazione della Heart rate variability e della frequenza cardiaca in un campione di pazienti affetti da disturbi psichici e l'ipotesi secondaria di normalizzazione dei valori dell'HRV come conseguenza del miglioramento clinico. **Metodi.** Lo studio è stato condotto su un campione di 90 pazienti affetti da disturbi psicotici, d'ansia e dell'umore. Ciascun soggetto è stato sottoposto a rilevazione della HRV e della frequenza cardiaca tramite un sensore fotoplethysmografico e testato con scale di valutazione specifiche in base al disturbo. I parametri rilevati nel campione sono stati confrontati con un gruppo di controllo costituito da soggetti sani. **Risultati.** Non sono state evidenziate differenze significative della modulazione autonoma cardiaca tra il gruppo di pazienti nei quali si esclude l'influenza farmacologica ed i controlli; sono, invece, emersi valori significativamente inferiori dei parametri della HRV nel gruppo di soggetti con influenza farmacologica ed in particolare nel sottogruppo di pazienti psicotici, rispetto ai controlli. Dallo studio emerge, inoltre, un incremento significativo della frequenza cardiaca come caratteristica comune nei disturbi psichici, indipendentemente dalla terapia. Il miglioramento clinico sembra promuovere la normalizzazione della variabilità nei soggetti che presentano un'alta DS, iniziale, del tacogramma. **Discussione.** Dallo studio si evince un potenziale incremento del rischio di mortalità cardiovascolare nei pazienti, come evidenziato dall'aumento dei valori della frequenza cardiaca, indipendentemente dal trattamento farmacologico. Tale rischio appare ancora più pronunciato nei pazienti psicotici in trattamento farmacologico a causa della contemporanea riduzione significativa dei parametri della HRV.

PAROLE CHIAVE: variabilità frequenza cardiaca, sistema nervoso autonomo, intervallo R-R, bilanciamento simpatovagale, ansia, psicosi, neurolettici.

SUMMARY. Aim. The aim of this study was to test the primary hypothesis of altered Heart rate variability and heart rate in a sample of patients with mental disorders and the secondary hypothesis of normalization of HRV values as a result of clinical improvement. **Methods.** The study was conducted on a sample of 90 patients with psychotic, anxiety and mood disorders. Each patient was subjected to detection of HRV and heart rate via a photoplethysmographic sensor and evaluated with rating scales based on the specific disorder. The parameters detected in the sample were compared with a control group of healthy subjects. **Results.** There were no significant differences of cardiac autonomic modulation between the group of patients in whom it is possible to exclude the drug influence and the control group; significantly lower values of HRV parameters in the group of patients with drug influence, and especially in subgroup of psychotic patients, compared to controls, are, instead, detected. The study also shows a significant increase in heart rate as a common feature in mental disorders, regardless of treatment. Clinical improvement appears to promote the normalization of the variability in patients with high DS of tachogram. **Discussion.** The study suggests a potential increased risk of cardiovascular mortality in patients, as evidenced by the increased values of heart rate, regardless of drug treatment. This risk is even more pronounced in psychotic patients in drug treatment because of the simultaneous significant reduction of HRV parameters.

KEY WORDS: heart rate variability, autonomic nervous system, R-R interval, Sympathovagal balance, anxiety, psychosis, neuroleptic treatment.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Schwartz PJ, Zipes DP. Autonomic modulation of cardiac arrhythmias. In: Zipes DP, Jalife J (eds). Cardiac Electrophysiology. From Cell to Bedside. Philadelphia: WB Saunders Co, 1999.

2. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1987; 59:256-262.

3. Marlies E, Jeffrey C, Murray D. Psychophysiological Mechanisms in Panic Disorder: A Correlative Analysis of Noradrenaline Spillover, Neuronal Noradrenaline Reuptake, Power Spectral Analysis of Heart Rate Variability, and Psychological Variables. Psychosom Med 2006; 68:8-16.

4. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Circulation 1996; 93:1043-1065.

5. Guazzetti S. Variabilità della frequenza cardiaca. Ital Heart J 2001; 2:450-454.
6. La Rovere MT. Heart rate variability. G Ital Aritmol Cardiosim 2007; 1:20-23.
7. D'Addio G, Pinna GD. Metodologie non-invasive per la valutazione del sistema nervoso autonomo. Pneumorama 2003; 2:12-15.
8. Berntson GG, Sarter M, Cacioppo JT. Anxiety and cardiovascular reactivity: the basal forebrain cholinergic link. Behav Brain Res 1998; 94:225–248.
9. Frustaci A, Lanza GA, Pozzi G, Ruggeri G. Heart rate variability e cambiamento in psicoterapia: una finestra sul funzionamento del sistema nervoso, XII congresso nazionale della società italiana di psicopatologia Roma, 19-23 Febbraio 2008. Giorn Ital Psicopat 2008; 14:58.

10. Klein E, Cnaani E, Harel T, Braun S, Ben-Haim SA. Altered heart rate variability in panic disorder patients. *Biol Psychiatry* 1995; 37:18-24.

11. Rechlin T, Weis M, Spitzer A, Kaschka WP. Are affective disorders associated with alterations of heart rate variability?. *J Affect Disord* 1994; 32:271-5.

12. Kawachi I, Sparrow D, Vokonas P, Weiss S. Decreased Heart Rate Variability in men with phobic anxiety (Data from the Normative Aging Study). *Am J Cardiol* 1995; 75:882-885.

13. Yeragani V, Pohl R, Berger R, Balon R, Ramesh C, Glitz D et al. Decreased Heart Rate Variability in Panic Disorder Patients: a Study of Power-Spectral Analysis of Heart Rate. *Psychiatry Res* 1993; 46:89-103.

14. Yeragani V, Pohl R, Balon R, Ramesh C, Glitz D, Jung I et al. Heart Rate Variability in patients with major depression. *Psychiatry Res* 1991; 37:35-46.

15. Gorman JM, Sloan RP. Heart rate variability in depressive and anxiety disorders. *Am Heart J* 2000; 140(4 Suppl):77-83.
16. Udupa K, Sathyaprabha TN, Thirthalli J, Kishore KR, Lavekar GS, Raju TN et al. Alteration of cardiac autonomic functions in patients with major depression: A study using heart rate variability measures. *J Affect Disord* 2007; 100:137-141.
17. Nahshoni E, Aravot D, Aizenberg D, Sigler M, Zalsman G, Strasberg B et al. Heart Rate Variability in Patients With Major Depression. *Psychosomatics* 2004; 45:2-5.
18. Licht CM, de Geus EJ, Zitman FG, Hoogendijk WJ, van Dyck R, Penninx BW. Association between major depressive disorder and heart rate variability in the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65:1358-67.
19. Rechlin T, Claus D, Weis M. Heart rate analysis in 24 patients treated with 150 mg amitriptyline per day. *Psychopharmacology (Berl)* 1994; 116:110-4.

20. Rechlin T. Effects of psychopharmacologic therapy on heart rate variation. *Nervenarzt* 1995; 66: 678-685.
21. Boettger S, Hoyer D, Falkenhahn K, Kaatz M, Yeragani VK, Bar K-J. Nonlinear broad band dynamics are less complex in major depression. *Bipolar Disord* 2008; 10:276-284.
22. Davenport L. Antidepressants may reduced heart rate variability. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65:1358-1367.
23. Cohen H, Kaplan Z, Kotler M, Mittelman I, Osher Y, Bersudsky Y. Impaired heart rate variability in euthymic bipolar patients. *Bipolar Disord* 2003; 5:138-143.
24. Carney RM, Freedland KE, Stein PK, Skala JA, Hoffman P, Jaffe AS. Change in heart rate and heart rate variability during treatment for depression in patients with coronary heart disease. *Psychosom Med* 2000; 62:639-647.
25. Balogh S, Fitzpatrick DF, Hendricks SE, Paige SR. Increases in heart rate variability with successful treatment in patients with major depressive disorder. *Psychopharmacol Bull* 1993; 29:201-6.

26. Hempel RJ, Tulen JH, van Beveren NJ, Röder CH, Hengeveld MW. Cardiovascular variability during treatment with haloperidol, olanzapine or risperidone in recent-onset schizophrenia. *J Psychopharmacol* 2009; 23:697-707.
27. Bär KJ, Letsch A, Jochum T, Wagner G, Greiner W, Sauer H. Loss of efferent vagal activity in acute schizophrenia. *J Psychiatr Res* 2005; 39:519-27.
28. Toichi M, Kubota Y, Murai T, Kamio Y, Sakihama M, Toriuchi T et al. The influence of psychotic states on the autonomic nervous system in schizophrenia. *Int J Psychophysiol* 1999; 31:147-54.
29. Okada T, Toichi M, Sakihama M. Influences of an anticholinergic antiparkinsonian drug, parkinsonism, and psychotic symptoms on cardiac autonomic function in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23:441-7.
30. Valkonen-Korhonen M, Tarvainen MP, Ranta-Aho P, Karjalainen PA, Partanen J, Karhu J et al. Heart rate variability in acute psychosis. *Psychophysiology* 2003; 40:716-26.

31. Malaspina D, Dalack G, Leitman D, Corcoran C, Amador XF, Yale S et al. Low heart rate variability is not caused by typical neuroleptics in schizophrenia patients. *CNS Spectr* 2002; 7:53-7.
32. Riberio et al. Power-law behavior of heart rate variability in Chagas' disease. *Am J Cardiol* 2002; 89:414-418.
33. van Zyl LT, Hasegawa T, Nagata K. Effects of antidepressant treatment on heart rate variability in major depression: A quantitative review. *BioPsychoSocial Medicine* 2008, 2:12-15.
34. Rechlin T, Beck G, Weis M, Kaschka WP. Correlation between plasma clozapine concentration and heart rate variability in schizophrenic patients. *Psychopharmacology (Berl)* 1998; 135:338-41.
35. Roose SP. Depression, anxiety, and the cardiovascular system: the psychiatrist's perspective. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (Suppl 8):19-22.

36. Rechlin T, Weis M, Claus D. Heart rate variability in depressed patients and differential effects of paroxetine and amitriptyline on cardiovascular autonomic functions. *Pharmacopsychiatry* 1994; 27:124-8.
37. Rechlin T, Weis M, Claus D, Kaschka WP. Identifying delirious states and autonomic cardiovascular dysfunction associated with amitriptyline treatment by standardized analysis of heart rate. *Psychiatry Res* 1995; 56:279-87.
38. Rechlin T. The effect of amitriptyline, doxepin, fluvoxamine, and paroxetine treatment on heart rate variability. *J Clin Psychopharmacol* 1994; 14:392-5.
39. Silke B, Campbell C, King DJ. The potential cardiotoxicity of antipsychotic drugs as assessed by heart rate variability. *J Psychopharmacology* 2002; 16:355-60.
40. Yang H, Hsin YL, Harnod T, Yang CH, Kuo BJ. Heart Rate Variability Before and After Seizure Control in Five Patients with Generalized Seizures. *Tzu Chi Med J* 2006; 18:392-396.

41. Komatsu T, Kimura T, Sugiyama F, Ito M, Shimada Y. Effect of diazepam and midazolam on heart rate variations. *Anesth Analg* 1992; 74:168-174.
42. Howell SJ, Wanigasekera V, Young JD, Gavaghan D, Sear JW, Garrard CS. Effects of propofol and thiopentone, and benzodiazepine premedication on heart rate variability measured by spectral analysis. *Br J Anaesth* 1995; 74: 168-173.
43. Tomson T, Ericson M, Ihrman C, Lindblad LE. Heart rate variability in patients with epilepsy. *Epilepsy Res* 1998; 30:77-83.
44. Ferini-Strambi L, Oldani A, Zucconi M, Stankov B, Castronovo C, Fraschini F et al. Triazolam and melatonin effects on cardiac autonomic function during sleep. *Clin Neuropharmacol* 1995; 18:405-409.
45. Siepmann T, Ziemssen T, Mueck-Weymann M, Kirch W, Siepmann M. The effects of venlafaxine on autonomic functions in healthy volunteers. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27 :687-691.

46. Davidson J, Watkins L, Owens M, Krulewicz S, Connor K, Carpenter D et al. Effects of paroxetine and venlafaxine XR on heart rate variability in depression. *Clin Psychopharmacol* 2005; 25:480-484.

47. Agelink MW, Majewski TB, Andrich J, Mueck-Weymann M. Short-term effects of intravenous benzodiazepines on autonomic neurocardiac regulation. *Crit Care Med* 2002; 30:997-1006.

48. Wang YC, Yang CH, Bai YM, Kuo BJ. Heart Rate Variability in Schizophrenic Patients Switched from Typical Antipsychotic Agents to Amisulpride and Olanzapine. *Neuropsychobiology* 2008; 57:200-205.

49. Tulen JH, Man't Veld AJ. Noninvasive Indices of Autonomic Regulation After Alprazolam and Lorazepam: Effects on Sympathovagal Balance. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998; 32:183-190.

50. Nolan J et al. Prospective Study of Heart Rate Variability and Mortality in Chronic Heart Failure - Results of the United

Kingdom Heart Failure Evaluation and Assessment of Risk Trial (UK-Heart). *Circulation* 1998; 98:1510-1516.

51. Ray WA, Meredith S, Thapa PB, Meador KG, Hall K, Murray KT. Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58:1161-1166.

52. Ruschena D, Mullen PE, Burgess P, Cordner SM, Barry-Walsh J, Drummer OH et al. Sudden death in psychiatric patients. *Br J Psychiatry* 1998; 172:331-336.

53. Ray A et al. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *N Engl J Med* 2009; 360:225-235.

54. La Rovere MT, Tavazzi L. Frequenza cardiaca e rischio cardiovascolare. *G Ital Cardiol* 2006; 7:5-11.

55. Palatini P. La frequenza cardiaca: un fattore di rischio cardiovascolare che non può essere ignorato. *G Ital Cardiol* 2006; 7:119-128.

56. Greenland P, Daviglius ML, Dyer AR, Liu K, Huang CH, Goldberger JJ et al. Resting Heart Rate is a Risk Factor for Cardiovascular and Noncardiovascular Mortality. The Chicago Heart Association Detection Project In Industry. *Am J Epidemiol* 1999; 149:853-862.

57. Julius S. Transition from high cardiac output to elevated vascular resistance in hypertension. *Am Heart J* 1988; 116:600-606.

58. Garrison RJ, Kannel WB, Stokes J, Castelli WP. Incidence and precursors of hypertension in young adults: the Framingham Offspring Study. *Prev Med* 1987; 16:235-251.

59. Gillum RF, Makuc DM, Feldman JJ. Pulse rate, coronary heart disease, and death: the NHANES I epidemiologic follow-up study. *Am Heart J* 1991; 121:172-177.

60. Kannel WB, Wilson P, Blair SN. Epidemiological assessment of the role of physical activity and fitness in development of cardiovascular disease. *Am Heart J* 1985; 109:876-885.

61. Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RS Jr, Cupples LA.
Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study.
Am Heart J 1987; 113:1489-94.