



UNIVERSITÀ DI PARMA

**DIPARTIMENTO DI MEDICINA E CHIRURGIA
CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN PSICOBIOLOGIA E
NEUROSCIENZE COGNITIVE**

*Bilancia simpato-vagale e cortisolo salivare durante operazioni complesse
in un campione di chirurghi: ruolo delle caratteristiche psicobiologiche e
del grado di esperienza professionale*

Relatori:

Chiar.mo Prof. ANDREA SGOIFO

Prof. LUCA CARNEVALI

Controrelatrice:

Dott.ssa SARA GAMBETTA

Laureanda:

ADELINA MANCA

ANNO ACCADEMICO 2021/2022

INDICE

Abstract	4
Elenco abbreviazioni	8
1. Introduzione	10
1.1. Stress: definizioni e basi teoriche	10
1.1.1 Neuroendocrinologia dello stress: asse SAM e asse HPA	11
1.2 Stress lavoro-correlato	16
1.2.1 Stress lavoro-correlato nelle professioni sanitarie	17
2. Materiali e Metodi	23
2.1. Campione	23
2.2. Protocollo sperimentale	25
2.2.1 Valutazione di laboratorio	25
2.2.2. Valutazione di base giornaliera.....	27
2.2.3. Valutazione intraoperatoria.....	28
2.3. Questionari psicometrici	30
2.3.1. State-Trait Anxiety Inventory (STAI).....	30
2.3.2. Type D Personality Scale (DS-14)	31
2.3.3. Coping Orientation to Problems Experienced (COPE)	32
2.3.4. Perceived Stress Scale (PSS).....	33
2.3.5. The Center for Epidemiological Studies Depression Scale (CES-D)	34
2.4. Frequenza cardiaca (HR) e variabilità della frequenza cardiaca (HRV)	34
2.5. Campioni salivari e determinazione dei livelli di cortisolo	36
2.6. Analisi dei dati	37
3. Risultati	38
3.1 Caratteristiche generali del campione	38
3.2 Caratteristiche psicometriche	39
3.3 Risposte cardiache e del cortisolo durante il test di psico-sociale	40
3.4 Risposte cardiache e del cortisolo durante la procedura chirurgica	43
3.5 Correlazioni tra le risposte fisiologiche di stress e le caratteristiche psicometriche	47
3.6 Andamento circadiano del cortisolo	50
3.7 Valori di HR e HRV durante le ore notturne	51

4. Discussione	53
4.1 Effetti dello stress intraoperatorio sul sistema nervoso autonomo e sull'asse HPA a lungo termine.....	55
4.2 Associazione tra le caratteristiche psicobiologiche nella fase intraoperatoria.....	57
4.3 Limiti dello studio e prospettive future	58
5. Conclusioni.....	61
6. Bibliografia	62

Abstract (Ita)

I chirurghi sono una categoria di lavoratori particolarmente esposta ad alti livelli di stress, soprattutto in relazione all'ambiente intraoperatorio. Questa condizione, oltre ad influire sulla qualità delle cure mediche, può inficiare anche la salute psico-fisica dei medici stessi. Nello studio qui descritto si è cercato di valutare, in un campione di chirurghi, l'effetto dello stress intraoperatorio sulla modulazione autonoma cardiaca e sull'attività dell'asse ipotalamo ipofisi cortico-surrene, in relazione all'esperienza lavorativa dei soggetti e ad alcune caratteristiche psicologiche.

Quello che è emerso al termine delle analisi è che le operazioni chirurgiche, svolte in un contesto reale, avevano innescato risposte di stress in termini di accelerazione della frequenza cardiaca, riduzione della variabilità della frequenza cardiaca e incremento dei livelli di cortisolo. Tuttavia, le reazioni fisiologiche erano indipendenti dall'esperienza dei soggetti, e non hanno comportato disregolazioni che persistessero nelle ore successive all'intervento chirurgico, a meno di un'attenuazione del CAR (risposta del cortisolo al risveglio) nella mattina seguente la procedura.

I punteggi ai questionari psicometrici hanno registrato livelli più elevati di affettività negativa e di sintomi depressivi nei chirurghi con più anni di esperienza prima dell'intervento. Inoltre, si è osservata una correlazione positiva tra i valori della frequenza cardiaca e i punteggi delle scale psicometriche che indagavano l'affettività negativa, la depressione, lo stress percepito e l'ansia di tratto.

Alla luce di quanto emerso, le operazioni chirurgiche svolte in un ambiente reale sembrano suscitare consistenti risposte fisiologiche di stress, le quali non sembrerebbero essere mediate dall'esperienza lavorativa né essere associate a particolari caratteristiche psicologiche dei soggetti.

Alla luce di questi dati preliminari, le attivazioni emerse durante lo svolgimento del protocollo sperimentale potrebbero avere un impatto più duraturo sull'attività dell'asse ipotalamo ipofisi cortico-surrene, con possibili ricadute sul benessere psicofisico dei soggetti coinvolti.

Abstract (Eng)

Surgeons are a category of workers particularly exposed to high levels of stress, especially in relation to the intraoperative environment. This condition, in addition to affecting the quality of medical care, can also affect the psycho-physical health of the doctors themselves. In the study described here, an attempt was made to evaluate, in a sample of surgeons, the effect of intraoperative stress on cardiac autonomic modulation and on the activity of the hypothalamic pituitary cortico-adrenal axis, in relation to the work experience of the subjects and to some psychological characteristics.

What emerged at the end of the analyzes is that the surgical operations, carried out in a real context, had triggered stress responses in terms of heart rate acceleration, reduction of heart rate variability and increase in cortisol levels. However, the physiological reactions were independent of the subjects' experience, and did not result in dysregulations persisting in the hours following surgery, unless there was an attenuation of the CAR (cortisol response upon awakening) in the morning following the procedure. Psychometric questionnaire scores recorded higher levels of negative affect and depressive symptoms in surgeons with more years of experience prior to surgery. Furthermore, a positive correlation was observed between the heart rate values and the scores of the psychometric scales investigating negative affect, depression, perceived stress and trait anxiety.

In the light of what has emerged, surgical operations performed in a real environment seem to arouse consistent physiological stress responses, which would not appear to be mediated by work experience or to be associated with particular psychological characteristics of the subjects.

In the light of these preliminary data, the activations that emerged during the execution of the experimental protocol could have a more lasting impact on the activity of the

hypothalamic pituitary cortico-adrenal axis, with possible repercussions on the psychophysical well-being of the subjects involved.

Elenco abbreviazioni

ACTH	<i>Adrenocorticotropic Hormone</i>
NA	<i>Negative Affectivity</i>
AT	<i>Aritmetic Task</i>
BMI	<i>Body Mass Index</i>
CAR	<i>Cortisol Awakening Response</i>
CES-D	<i>The Center for Epidemiological Studies Depression Scale</i>
COPE-NVI	<i>Coping Orientation to Problems Experienced</i>
CRH	<i>Corticotropin Releasing Hormone</i>
DLPFC	<i>Dorsolateral Prefrontal Cortex</i>
DS-14	<i>Type D Personality Scale</i>
ECG	<i>Electrocardiogram</i>
HF	<i>High Frequency</i>
HPA	<i>Hypothalamic Pituitary Adrenal Axis</i>
HR	<i>Heart Rate</i>
HRV	<i>Heart Rate Variability</i>
LF	<i>Low Frequency</i>
PSS	<i>Perceived Stress Scale</i>
PVN	<i>Paraventricular Nucleus</i>
RMSSD	<i>Root Mean Sqaure of Successive Differences</i>
SAM	<i>Sympathetic Adrenal Medullary</i>
SDNN	<i>Standard Deviation of Normal to Normal</i>
SI	<i>Social Inibition</i>
SNA	<i>Autonomic Nervous System</i>
STAI	<i>State-Trait Anxiety Inventory</i>

TSST *Trier Social Stress Test*

VLF *Very Low Frequency*

1. Introduzione

1.1. Stress: definizioni e basi teoriche

Il termine stress è stato originariamente definito come una risposta aspecifica che l'organismo attua per fronteggiare qualsiasi stimolo ritenuto dannoso.

Con il susseguirsi degli studi, la definizione del concetto di stress è stata modificata e perfezionata e si è arrivati a fare una distinzione tra il termine *stressor*, ovvero uno stimolo che minaccia l'omeostasi¹ dell'organismo, e il concetto di *stress response*, cioè la risposta che l'organismo mette in atto davanti a uno *stressor* al fine di ripristinare la sua omeostasi.

Nel 1991 Seymour Levine ha proposto una nuova visione del termine stress, nella quale vengono considerati tre aspetti essenziali: lo stimolo, la sua elaborazione percettiva e la risposta fisiologica e comportamentale dell'organismo. In quest'ultima teorizzazione, dunque, si iniziano a prendere in considerazione anche aspetti più cognitivi che possono essere implicati nel processo (Koolhaas et, al. 2011).

Nonostante nella nostra società il termine stress assume spesso una connotazione negativa, bisogna considerare anche ulteriori aspetti come, ad esempio, la componente adattativa del fenomeno. Le principali categorie di stress sono lo stress acuto e lo stress cronico. Nel linguaggio comune vengono anche definiti rispettivamente come stress positivo e stress negativo: il primo consente all'individuo di far fronte ad eventi ostili in modo adattativo, il secondo può portare ad effetti dannosi per l'organismo.

In ambito bio-medico, invece, lo stress può essere definito come una risposta naturale che gli organismi viventi mettono in atto per fronteggiare situazioni ambientali avverse (Oyola & Handa, 2017); tale risposta si sviluppa come una complessa cascata neuro-

¹ Termine coniato da Cannon nel 1932. Indica la tendenza dell'organismo a mantenere alcuni parametri interni entro un range di valori prefissati (costante equilibrio teorico e ipotetico). Tali valori oscillano continuamente poiché sollecitati da eventi esterni e interni all'organismo.

comportamentale, che ha come obiettivo finale quello di garantire l'adattamento dell'individuo di fronte a sfide ambientali (Schulz & Vögele, 2015). Per fare ciò, l'organismo attiva due sistemi fisiologici: l'asse simpatico midollare del surrene (SAM) e l'asse ipotalamo-ipofisi-cortico surrene (HPA).

1.1.1 Neuroendocrinologia della risposta di stress: asse SAM e asse HPA

Il sistema SAM è il primo dei sistemi fisiologici ad attivarsi di fronte a uno stress acuto. Tale asse neuroendocrino, grazie all'attivazione imminente dell'ipotalamo a seguito della presentazione di uno stimolo stressante, produce una sollecitazione nel locus coeruleus, un nucleo situato nel tronco dell'encefalo, il quale attiva i centri midollari del SNA, inducendo la midollare del surrene a produrre e rilasciare catecolamine, nello specifico adrenalina e noradrenalina (*Figura 1*).

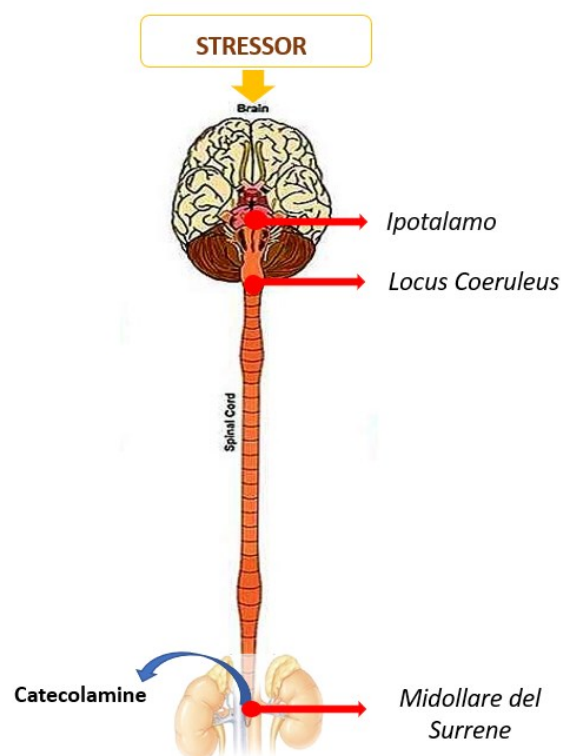


Figura 1: Rappresentazione dell'asse Simpatico-Midollare del Surrene: lo stimolo stressante attiva l'ipotalamo il quale sollecita il locus coeruleus, inducendo la midollare del surrene a rilasciare catecolamine.

Gli effetti conseguenti il rilascio di tali ormoni a seguito di una stimolazione ambientale potenzialmente dannosa sono molteplici: in primo luogo, producono un potenziamento della funzione cardiaca, aumentando l'eccitabilità dei cardiomiociti, influenzando la contrattilità e la frequenza cardiaca dell'organo (HR); inoltre, inducono vasocostrizione cutanea e vasodilatazione a livello muscolo-scheletrico, aumentando la forza di contrazione della muscolatura degli arti e ritardando l'insorgenza della fatica muscolare. Inoltre, le catecolamine consentono un potenziamento del metabolismo glucidico, ottimizzando l'utilizzo delle riserve di zucchero al bisogno, le quali forniscono un notevole apporto di energia per l'organismo (Turner et al., 2020). L'attivazione dell'asse SAM, e gli effetti consequenziali il rilascio di catecolamine, consentono un controllo ottimale delle funzioni corporee involontarie necessarie alla messa in atto di azioni che consentono di affrontare un pericolo imminente, come quelle di *fight/flight/freeze* (Wadsworth et, al. 2019).

L'asse SAM consente di attuare una risposta immediata a uno stimolo stressante (*stressor*), ma se quest'ultimo permane, si attiverà anche l'asse HPA, il quale mette in atto una risposta più lenta e persistente. L'asse HPA, attraverso l'attivazione dei neuroni del nucleo paraventricolare dell'ipotalamo (PVN), produce l'ormone di rilascio della corticotropina (CRH) e dell'arginina vasopressina (AVP); entrambi questi ormoni ipotalamici stimolano la ghiandola pituitaria anteriore, la quale secernerà di conseguenza l'ormone adrenocorticotropo (ACTH). È grazie alla produzione dell'ACTH che si avvierà la sintesi e la secrezione di glucocorticoidi, nello specifico degli uomini il cortisolo, il quale consente all'individuo di rispondere in modo appropriato a perturbazioni ambientali improvvise (*Figura 2*) (Joseph & Whirledge, 2017).

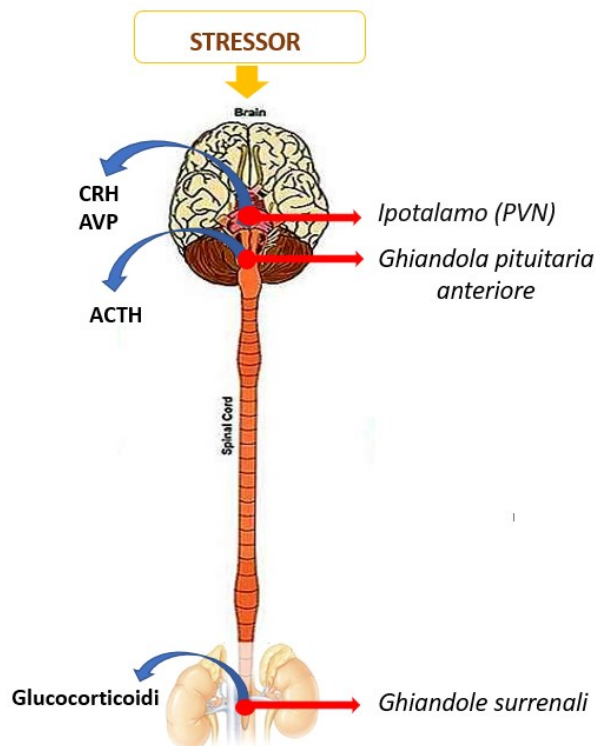


Figura 2: Rappresentazione dell'asse Ipotalamo-Ipofisi-Corticosurrene: il PVN è attivato dallo stressor e consente il rilascio di CRH e AVP, i quali stimoleranno la ghiandola pituitaria anteriore. Quest'ultima produrrà ACTH, consentendo la produzione e il rilascio di glucocorticoidi

Nell'essere umano, in condizioni di stress, si ha un aumento significativo di cortisolo, il quale raggiunge un picco circa 20/40 minuti dopo l'inizio dell'evento. Generalmente, ad alti livelli di cortisolo sono associate disregolazioni nell'attività della corteccia prefrontale dorsolaterale (DLPFC) e dell'amigdala, con conseguente riduzione della regolazione delle emozioni e dell'umore. Da ciò si può dedurre che coloro che presentano una maggiore produzione di cortisolo in risposta ad eventi stressanti, potrebbero essere maggiormente esposti al rischio di sviluppare psicopatologie, come ad esempio quella depressiva e ansiosa. Tuttavia, è sempre bene tenere conto anche di fattori personali e contestuali. Studi recenti si stanno concentrando, ad esempio, su come l'anticipazione di un evento stressante possa influenzare il processo di regolazione allo stress. Da quello che è emerso fino ad ora, sembrerebbe che se l'individuo avesse la possibilità di prevedere

un futuro evento stressante, potrebbe effettuare degli aggiustamenti comportamentali, cognitivi e psicologici, i quali consentono di mettere in atto migliori strategie di coping per far fronte allo *stressor* imminente (Pulopulos et, al. 2020).

Questo aspetto è stato indagato da uno studio di Gaab e colleghi, nel quale 81 soggetti sono stati sottoposti a una situazione standardizzata di stress psicosociale attraverso il paradigma del *Trier Social Stress Test* (TSST). Durante il paradigma sperimentale venivano misurate variabili neuroendocrine, come il cortisolo. Tale ormone veniva analizzato attraverso i campioni di saliva, prelevati con un tampone durante la procedura. Nello specifico, veniva chiesto di effettuare il prelievo immediatamente prima e dopo il TSST, ma anche 10, 20, 30, 45 e 60 minuti dopo il test di stress sociale. Quello che è emerso dai risultati di questo studio è che le predisposizioni personali nell'affrontare situazioni stressanti e la risposta acuta dell'asse HPA nel medesimo contesto non sono significativamente correlate. Tuttavia, variabili situazionali specifiche, come ad esempio la possibilità di riuscire a prevedere l'insorgenza di una situazione potenzialmente pericolosa, influenzano significativamente la risposta neuroendocrina. È emerso che tanto più la situazione è prevedibile, minore sarà la risposta acuta dell'asse; quando il soggetto non ha la possibilità di predire le conseguenze, il sistema HPA può presentare un'attivazione acuta fino a un'ora dopo la comparsa dello stressor (Gaab et, al. 2005).

Oltre alle variazioni dovute ad aspetti contestuali specifici, i livelli del cortisolo seguono un ritmo circadiano, ovvero un andamento fisiologico caratterizzato da un periodo di 24 ore. Nell'uomo, si osserva un picco ormonale nella prima ora dopo il risveglio, dove si arriva a una produzione di circa il 50% del cortisolo totale che viene prodotto durante l'arco di una giornata. Tale fenomeno prende il nome di CAR, ovvero cortisol awakening response. Nelle ore successive si può osservare un graduale decremento dei livelli di cortisolo, che raggiunge i valori minimi di produzione durante le ore notturne.

Tale andamento può variare in base alla specie sulle base delle peculiarità etologiche. Il cortisolo, infatti, contribuisce alla mobilitazione delle risorse energetiche, le quali sono richieste in buona parte durante l'inizio della fase attiva e che serviranno anche per le ore successive. Durante la fase notturna, invece, l'uomo è generalmente inattivo e quindi non richiede particolari risorse; di conseguenza la produzione del cortisolo diminuisce notevolmente (*Figura 3*).

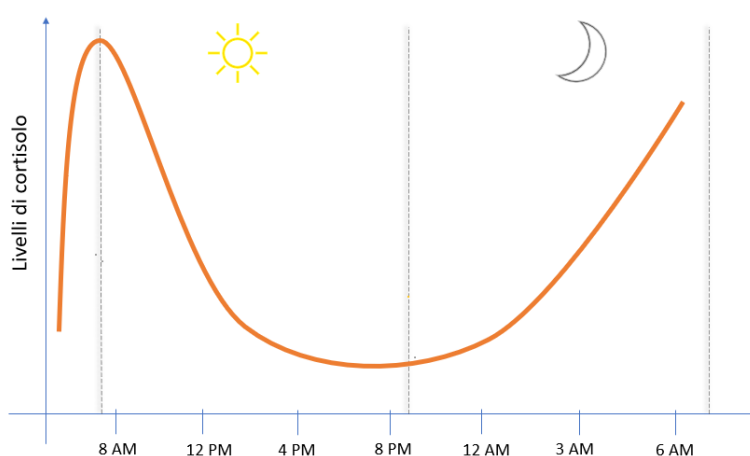


Figura 3: Rappresentazione del ritmo circadiano del cortisolo nell'uomo

Le variazioni nei livelli di cortisolo sono determinate da fattori genetici e da fattori contestuali, come ad esempio turni di lavoro durante le ore notturne, i quali alterano il ritmo circadiano, generando uno *shift* del picco oppure una modificazione nell'intensità della produzione dell'ormone. Una marcata disregolazione dell'ormone a lungo termine può associarsi anche a condizioni psicologiche, come ad esempio deficit cognitivi, disturbi post-traumatici da stress, stress cronico, e burnout, oltre che somatiche, come la sindrome da affaticamento cronico (Law, R., & Clow, A., 2020).

1.2 Stress lavoro-correlato

Le modificazioni significative dei parametri fisiologici sono spesso dovute a situazioni contestuali specifiche della vita degli individui.

Il contesto lavorativo ricopre un ruolo cruciale in questo contesto, soprattutto in relazione ad alcune professioni che portano l'individuo a dover fronteggiare delle situazioni imprevedibili e logoranti.

La posizione lavorativa che un soggetto ricopre è, nella società contemporanea, un aspetto fondamentale che va ad influenzare la vita in una molteplicità di aspetti, dall'identità personale, all'inclusione sociale fino alla possibilità di trasmettere maggiore o minore fiducia. Un aspetto estremamente rilevante, e a cui si pone oggi notevole attenzione, è quello della componente psicosociale nell'ambiente lavorativo, la quale può sfociare, in alcuni casi, in episodi di stress lavoro-correlato (Ilić et, al. 2017). Con tale termine si vuole descrivere una condizione di forte stress legata al contesto lavorativo, causata da richieste lavorative che sovranchiano le possibilità del lavoratore. Tale stato del soggetto, che coinvolge sia processi mentali che fisici, va a minare la produttività, l'efficacia, la qualità lavorativa e la salute psicofisica (Anton et, al. 2021). A livello fisico si possono riscontrare sintomi quali mal di testa, dolori al petto, aumento della pressione sanguigna e della frequenza cardiaca, affaticamento e indebolimento del sistema immunitario. Sul fronte psicologico, invece, si possono verificare forti impatti sull'umore, come ad esempio irritabilità, ansia, rabbia e ipersensibilità. Tuttavia, è sempre bene tenere in considerazione che le componenti dello stress variano notevolmente da individuo a individuo (Al-Ruzzieh & Ayaad, 2021).

Le condizioni lavorative dei singoli individui sono oggetto di interesse anche in campo legislativo. Nel nostro Paese è in vigore il D. Lgs.81/08, anche detto Testo Unico sulla salute e la sicurezza sul lavoro, il quale sancisce l'obbligatorietà da parte delle aziende di

effettuare periodicamente un'analisi dei rischi di natura organizzativa, gestionale ma anche psicosociale al fine di tutelare la sicurezza e la salute dei lavoratori. Tale analisi prevede una valutazione oggettiva di tali rischi, effettuata attraverso l'osservazione diretta del contesto lavorativo, ma anche una valutazione sul piano personale, la quale prevede la somministrazione di questionari strutturati ai lavoratori, oltre che interviste e discussioni di gruppo, il cui focus è posto agli aspetti della soddisfazione lavorativa, del malessere psicofisico sul luogo di lavoro e sull'esaurimento emotivo. L'obiettivo finale dell'analisi degli aspetti soggettivi è quello di esaminare la percezione che hanno i singoli sul rischio di incorrere nel fenomeno dello stress lavoro-correlato (Emanuel et, al. 2016). Lo stress lavoro-correlato può in molti casi sfociare nella sindrome da burnout. Il burnout viene definito come una reazione a uno stress protratto caratterizzata da esaurimento emotivo, depersonalizzazione e scarsa realizzazione personale (Ezenwaji et, al. 2019). Il burnout è un processo cronico che comporta una diminuzione della motivazione e dell'impegno nel raggiungere gli obiettivi prefissati dall'individuo. Il soggetto che sperimenta tale sindrome è convinto che le risorse di cui dispone per far fronte alle richieste lavorative siano inadeguate o addirittura assenti. La causa di ciò deve essere ricercata nel contesto lavorativo, dove il soggetto è sottoposto a situazioni emotive e a relazioni interpersonali eccessivamente stressanti (Ilić et, al. 2017).

1.2.1 Stress lavoro-correlato nelle professioni sanitarie

Le professioni sanitarie, e in particolare quella dei medici chirurghi, sono categorie molto esposte a forte stress psicosociale; lo stress lavoro-correlato è un fattore presente quotidianamente nella vita di questa classe di lavoratori (Awad et, al. 2021). Generalmente, quando ci si riferisce al problema del carico cognitivo correlato al contesto lavorativo, ci si focalizza su aspetti legati al singolo individuo. Tuttavia, un aspetto

caratterizzante la professione del medico chirurgo è quella della cooperazione con tutto il *team*; pertanto, nel contesto chirurgico è necessario considerare più membri che fanno parte del gruppo operatorio e che lavorano in modo coordinato per uno stesso obiettivo. La sola presenza di un team altamente specializzato e competente non è sufficiente per la buona riuscita della procedura e per un'assistenza soddisfacente al paziente; è necessario un coinvolgimento attivo di tutti i presenti, quali, ad esempio, chirurghi, anestesisti, perfusionisti e infermieri di sala operatoria (Kennedy-Metz et, al. 2021).

Lo stress lavoro-correlato non influisce negativamente solo sulla qualità della procedura chirurgica e dell'assistenza al paziente, ma spesso va a minare anche la salute dei medici stessi. Gli ambienti in cui quotidianamente i medici chirurghi operano sono luoghi di lavoro complessi in quanto possono includere molteplici fattori di stress che ledono la loro buona condizione psicofisica. La sala operatoria infatti comporta notevoli rischi, tra i quali complicazioni chirurgiche, emorragie e problemi con le apparecchiature (Rieger et, al. 2014).

Un altro fattore che rende le professioni sanitarie particolarmente esposte a sovraccarico cognitivo sono gli orari e i turni lavorativi. A queste due variabili si aggiunge anche la componente delle chiamate d'urgenza oppure della reperibilità durante le ore notturne o nei giorni festivi. Tutti questi aspetti concorrono a creare una vita irregolare, non permettendo di creare una routine stabile. I turni notturni, e conseguentemente il sonno disturbato e orari lavorativi molto lunghi portano a eventi negativi sulla salute dell'individuo, come ad esempio un aumento del rischio di cardiopatia ischemica e sindrome metabolica, oltre che a una conseguente riduzione nelle prestazioni lavorative (Malmberg et, al. 2011).

Alla luce di tutti questi aspetti, ad oggi risulta essenziale poter monitorare, attraverso misurazioni obiettive, i vari parametri stress-correlati che riescano a fornire una

rappresentazione accurata della tensione fisica del soggetto. A tale scopo, una misurazione oggettiva che può essere utilizzata per avere informazioni sul possibile stress psicofisico dell'individuo è quella della variabilità della frequenza cardiaca (HRV). L'HRV consente di valutare in maniera indiretta e non invasiva l'input neurovegetativo a livello cardiaco (Stein et al., 1994). La frequenza cardiaca (HR) varia in base alla respirazione, alla regolazione della pressione sanguigna, ai meccanismi di termoregolazione e ai ritmi biologici, oltre che a seguito di stress fisici e mentali. Il sistema cardiovascolare, infatti, viene reclutato immediatamente in risposta a uno stimolo stressante (Cygankiewicz et, al. 2013).

Il parametro della variabilità della frequenza cardiaca si ottiene attraverso la registrazione dell'elettrocardiogramma (ECG), il quale consente di individuare dei picchi, che riflettono l'andamento cardiaco, corrispondenti alle onde R. L'HRV riflette le variazioni che si verificano nell'intervallo che intercorre tra due onde R adiacenti, denominato come intervallo R-R. Generalmente, aumenti di HRV corrispondono a una prevalenza della componente parasimpatica, mentre una diminuzione rispetto ai valori basali, è indice di una maggiore attivazione del sistema simpatico, ed è ciò che si verifica in situazioni di stress. L'HRV può essere calcolata nel dominio del tempo (*time domain*) e nel dominio delle frequenze (*frequency domain*). Gli indici della variabilità della frequenza cardiaca ottenuti nel dominio del tempo vengono ricavati attraverso analisi statistiche semplici che consentono di avere una misurazione diretta delle variazioni che intercorrono tra i battiti adiacenti e che consentono di ricavare informazioni sul contributo della componente parasimpatica. Tali calcoli aritmetici includono la SDNN, ovvero la deviazione standard tra intervalli R-R adiacenti, e la RMSSD, cioè la radice quadrata della varianza delle differenze tra intervalli R-R adiacenti.

Per quanto riguarda gli indici dell'HRV calcolati nel dominio delle frequenze, invece, si ricorre all'analisi spettrale del segnale. Tale tipo di metodologia è più complessa rispetto alle quantificazioni precedenti e consente di valutare la variabilità in base a uno spettro di densità di potenza basandosi su specifiche bande di frequenza. Le principali variazioni che vengono esaminate sono quelle a bassa frequenza (*low frequency*- LF) che riflettono cambiamenti lenti del battito cardiaco (.04-.015Hz) e forniscono indicazioni tanto sull'attività simpatica quanto su quella parasimpatica e quelle ad alta frequenza (*high frequency*- HF) che invece mostrano i cambiamenti più veloci del battito cardiaco (.15-.4 Hz) restituendo informazioni sull'andamento dell'attività parasimpatica (Reijmerink et, al. 2020).

Un'analisi dettagliata sull'andamento della frequenza cardiaca e dell'HRV in una popolazione di 20 chirurghi tedeschi è stata svolta da Rieger e colleghi. Nello specifico in tale studio si è attuata una registrazione del parametro fisiologico della frequenza cardiaca per 24 ore, di cui almeno otto erano relative all'orario lavorativo, dove il soggetto era implicato in una procedura chirurgica. I soggetti sono stati sottoposti anche ad un questionario psicometrico, lo STAI, il quale mira a valutare le caratteristiche del soggetto in relazione al suo stato ansioso, cioè se l'ansia è una caratteristica persistente o se è una condizione temporanea riferita ad un determinato momento o situazione. Sulla base dei punteggi ottenuti, riferiti alla situazione intraoperatoria, i chirurghi sono stati suddivisi in due gruppi: chi ha riportato di essersi sentito stressato durante la procedura chirurgica (7 soggetti) e chi invece non ha mostrato punteggi indicativi di stress durante il tempo trascorso nella sala operatoria (12 soggetti) (un soggetto non ha compilato il questionario). Il parametro della HRV è stato valutato sia nel dominio del tempo che nel dominio delle frequenze. Complessivamente sono emerse delle differenze tra i due gruppi per quanto riguarda le misurazioni di tale parametro fisiologico, sia durante la procedura

chirurgica che durante le restanti ore delle registrazioni, soprattutto durante le ore notturne. L'intervallo medio tra battiti R adiacenti risultava più breve nei chirurghi che avevano ricevuto punteggi STAI indicativi di uno stato di stress rispetto al gruppo classificato come non stressato. Per quanto riguarda l'analisi dell'HRV nel dominio delle frequenze durante la procedura chirurgica non state riscontrate differenze significative per le LF e le HF ma solo una potenza inferiore delle *very low frequency* (VLF), ovvero quelle frequenze che rispecchiano i cambiamenti più lenti del battito cardiaco. Per quanto riguarda le misure effettuate nel dominio del tempo, queste risultavano inferiori nei chirurghi classificati come stressati, indicando una minore capacità di rilassamento degli stessi. Tuttavia, tali dati non sono risultati statisticamente significativi. Durante le ore notturne invece è stata riscontrata una variabilità della frequenza cardiaca notevolmente ridotta nei chirurghi sottoposti a stress intraoperatorio, i quali mostravano le potenze LF, VLF e quella totale significativamente superiori rispetto all'altro gruppo, probabilmente dovuta a un'elevata attivazione simpatica, la quale corrisponde a una maggiore frequenza cardiaca in questo gruppo. Per quanto riguarda le analisi effettuate nel dominio del tempo sono solo i valori di SDNN a essere significativamente differenti tra i due gruppi. I valori di HRV, nel caso specifico dei chirurghi appartenenti al gruppo "stressati", sono indicativi di una ridotta adattabilità autonoma durante il recupero dall'evento stressante appena trascorso. Tale parametro, infatti, ad oggi riveste una notevole importanza in quanto è strettamente correlato allo stato di stress del soggetto e all'attività del sistema nervoso autonomo. Eventi stressanti e variazioni dei parametri fisiologici si ripercuotono anche durante le ore di riposo e la HRV consente di ricavare informazioni utili per lo studio degli effetti fisiologici durante e dopo un evento stressante, anche nei contesti lavorativi. I risultati ottenuti nello studio sopra esposto mostrano come esista un legame tra lo stress esperito in ambito professionale e le misure fisiologiche dell'HRV (Rieger et, al. 2014).

Tuttavia, l'utilizzo di un solo parametro oggettivo potrebbe portare a risultati poco affidabili, compromettendo la validità dello studio. Come stato fatto nello studio precedente è sempre bene affiancare alle misurazioni oggettive questionari self-report che consentono di valutare la percezione degli eventi stressanti in prospettiva soggettiva; a ciò si dovrebbero aggiungere anche ulteriori dati fisiologici che rendono il disegno sperimentale più robusto. Questo è quello che hanno cercato di fare Arora e colleghi, i quali hanno sviluppato uno strumento che utilizza due indicatori oggettivi, che sono la HR e il cortisolo, e il questionario STAI. Tale strumento è stato denominato dagli autori "ISAT" e prevede appunto la misurazione simultanea delle tre misure precedentemente elencate in un gruppo di undici chirurghi. L'ipotesi iniziale presa in considerazione per la creazione di tale strumento era che i punteggi ottenuti dai soggetti nel questionario autoriferito correlassero con i dati fisiologici. Dallo studio è emerso che su un totale di 46 procedure chirurgiche monitorate, 32 (70%) mostravano una correlazione tra i punteggi ottenuti nello STAI e i valori della frequenza cardiaca e del cortisolo. Pertanto, ad un aumento dei punteggi del questionario STAI hanno corrisposto elevati valori della HR e del cortisolo, e viceversa. Questo dato suggerisce quindi che è possibile una relazione tra l'andamento della frequenza cardiaca e dei valori di cortisolo con lo stress psicologico che i medici hanno esperito durante le procedure chirurgiche a cui sono stati sottoposti. Queste due componenti fisiologiche possono quindi essere definite complementari e pertanto si raccomanda una rilevazione congiunta nei disegni di ricerca che hanno come obiettivo lo studio degli effetti di eventi stressanti (Arora et, al. 2010). Tali raccomandazioni sono state fondamentali per lo studio esposto nei capitoli successivi, nel quale si sono utilizzate valutazioni sia di tipo oggettivo che soggettivo, queste ultime ottenute da questionari psicometrici. Nello specifico, per le misurazioni

fisiologiche sono stati utilizzati i parametri dell'HRV e del cortisolo salivare in un gruppo di 19 chirurghi in diversi momenti della loro vita lavorativa, come si vedrà più avanti.

2. Materiali e Metodi

2.1. Campione

Lo studio in questione è stato svolto su un campione di chirurghi dell'Ospedale Maggiore di Parma. Nello specifico sono stati reclutati 19 medici chirurghi, di cui tre non hanno completato l'iter sperimentale a causa della loro non conformità. Il campione finale pertanto era composto da 16 chirurghi, i quali facevano parte delle specializzazioni di chirurgia vascolare (n=7), chirurgia toracica (n=4), chirurgia generale (n=3) e urologia (n=2) (*Tabella 1*). Il campione comprendeva 12 maschi e 4 femmine, la cui età media era di 45.8 anni. Il campione è stato suddiviso in due gruppi in base agli anni di esperienza di ogni chirurgo, calcolata dall'anno di specializzazione: il primo gruppo è stato denominato "senior" e comprendeva i soggetti che hanno più di 10 anni di esperienza, mentre il secondo gruppo è quello degli "esperti", ovvero coloro che avevano meno di 10 anni di esperienza nell'ambito chirurgico. È stato rilevato anche l'indice di massa corporea (BMI), il quale presentava una media campionaria pari a 23.5 kg/m², inoltre era criterio di inclusione il fatto che tale indice fosse inferiore a 30 kg/m² in ogni chirurgo (*Tabella 2*).

Ulteriori criteri di inclusione comprendevano l'essere il primo chirurgo in almeno una procedura chirurgica, la quale doveva durare almeno 120 minuti, e i soggetti non dovevano avere storie pregresse di disturbi psichiatrici o vascolari e non esserne affetti al momento dello studio.

Prima dell'inizio della procedura sperimentale ogni soggetto ha letto e firmato il consenso informato necessario per la partecipazione.

Lo studio è risultato conforme alla Dichiarazione di Helsinki e il protocollo (Comitato Etico Area Vasta Emilia Nord, prot.n. 9561) è stato approvato dal Comitato Etico locale, Italia.

Chirurgo	Specializzazione	Tipo di chirurgia	Durata (min)
S01	Chirurgia Vascolare	Aneurisma dell'aorta addominale (accesso aperto)	165
S02	Chirurgia Vascolare	Endarterectomia carotidea	150
S03	Chirurgia Vascolare	Angioplastica transluminale percutanea dell'arteria femorale	120
S04	Chirurgia Vascolare	Riparazione aortica endovascolare	155
S05	Chirurgia Toracica	Pneumonectomia	180
S06	Chirurgia Vascolare	Riparazione aortica endovascolare + endarterectomia femorale	200
S07	Chirurgia Toracica	Lobectomia robotica	365
S08	Chirurgia Toracica	Segmentectomia polmonare	215
S09	Chirurgia Vascolare	Endarterectomia carotidea	123
S10	Chirurgia Generale	Gastrectomia della manica	140
S11	Chirurgia Toracica	Doppia lobectomia in VATS	190
S15	Chirurgia Generale	Trattamento del Laparocele con protesi	155
S16	Chirurgia Generale	Rimozione del bendaggio gastrico	121
S17	Urologia	Nefroureterectomia (accesso aperto)	150
S18	Urologia	Nefroureterectomia (accesso aperto)	180
S19	Chirurgia Vascolare	Chirurgia di bypass popliteo femorale	260

Tabella 1: Tipologia e durata degli interventi chirurgici

2.2. Protocollo sperimentale

Questo studio è di tipo prospettico osservazionale ed è stato condotto in tre fasi differenti:

- 1) Valutazione di laboratorio;
- 2) Valutazione di base giornaliera;
- 3) Valutazione intraoperatoria.

2.2.1 Valutazione di laboratorio

La prima fase del protocollo sperimentale è stata svolta all'interno dell'Ospedale Maggiore di Parma durante le ore pomeridiane, nello specifico tra le 14:00 e le 17:00. I chirurghi sono stati convocati in giornate differenti sulla base dei loro turni lavorativi. Al loro arrivo nello studio adibito appositamente per la procedura sono stati equipaggiati con il dispositivo Firstbeat Dobyguard 2 (Firstbeat Technologies, Finlandia), necessario per la registrazione degli intervalli R-R. Ad ogni soggetto sono stati poi concessi 30 minuti di familiarizzazione con l'ambiente e il contesto in cui si trovavano. Durante questo arco temporale i chirurghi erano seduti comodamente su una sedia, di fronte ad essi erano presenti due sperimentatori, i quali somministravano delle scale socio-demografiche oltre che differenti questionari psicometrici. Contemporaneamente avveniva la registrazione dell'intervallo R-R, successivamente preso come riferimento di base. Inoltre, è stato raccolto un primo campione di saliva attraverso un tampone orale, il quale veniva riposto in apposite provette per la conservazione (Salimetrics, Cambridge, Regno Unito). Tale misurazione era necessaria per una successiva analisi del cortisolo salivare. Affinché i campioni salivari risultassero idonei alla successiva analisi, era stato precedentemente raccomandato al soggetto di non assumere caffeina, alcol e nicotina, oltre all'astensione da un intenso esercizio fisico nelle due ore precedenti l'inizio della fase sperimentale.

Al termine dei 30 minuti di registrazioni basali i chirurghi sono stati sottoposti a una fase di stress, la quale veniva condotta da un terzo sperimentatore, di sesso opposto, con cui il soggetto non ha familiarizzato in precedenza. Il nuovo sperimentatore faceva il suo ingresso nella stanza in compagnia di un piccolo pubblico (2 soggetti), che si posizionava alle spalle del chirurgo. Tale procedura è denominata Trier Social Stress Test e aveva una durata totale di 10 minuti. Il periodo di stress è stato suddiviso in due parti: durante i primi 5 minuti ai soggetti veniva proposta un'intervista sociale (IS) durante la quale dovevano rispondere ad alcune domande circa le loro sensazioni in contesti specifici che venivano descritti dallo sperimentatore; nei 5 minuti successivi invece venivano sottoposti ad un compito aritmetico (AT), nel quale dovevano sottrarre 13 unità dal numero di partenza 2083, e procedere a oltranza pronunciando il risultato ad alta voce.

Al termine della fase di stress l'intervistatore e il pubblico uscivano dalla stanza e il chirurgo restava in compagnia dei due sperimentatori familiari e veniva dato avvio alla fase di recupero, la quale durava 30 minuti. Durante tale periodo venivano raccolti altri due campioni di saliva, rispettivamente dopo 20 e dopo 40 minuti l'inizio della fase di stress (Figura 4).

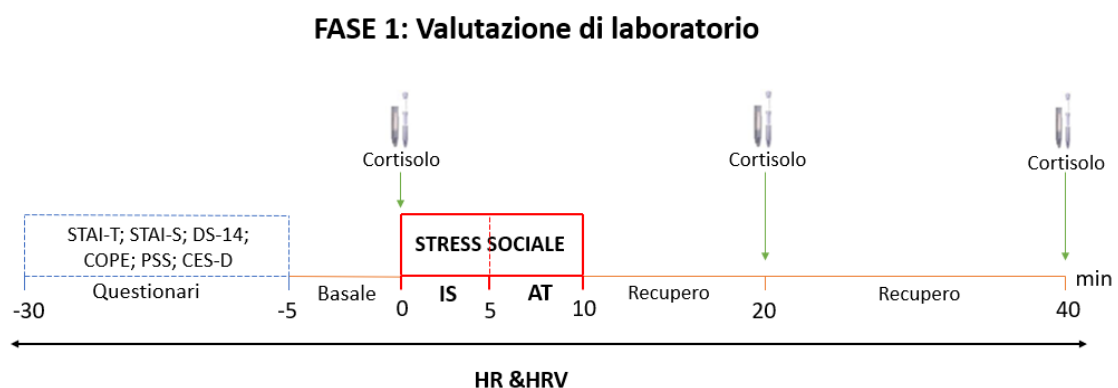


Figura 4: Rappresentazione grafica della fase 1 del protocollo sperimentale relativo alla valutazione di laboratorio

2.2.2. Valutazione di base giornaliera

La seconda fase del protocollo sperimentale è stata svolta dopo circa un mese dalla valutazione in laboratorio. Durante la valutazione di base giornaliera i chirurghi partecipanti allo studio sono stati riconvocati nella medesima stanza dell'ospedale dove è stato svolto il primo iter sperimentale. Durante tale giornata i chirurghi erano impegnati in un normale turno lavorativo, durante il quale però non erano occupati in procedure chirurgiche; era inoltre importante che anche nella giornata precedente la valutazione non fossero stati impegnati in sala operatoria. Al loro arrivo nello studio sono stati dotati del medesimo dispositivo che consente la registrazione degli intervalli R-R, ovvero il Firstbeat Bodyguard 2, il quale doveva essere indossato per le successive 48 ore. Durante tale periodo il soggetto era impegnato in turni lavorativi, ma non in procedure chirurgiche. Inoltre, i soggetti dovevano raccogliere campioni di saliva in modo autonomo. Nello specifico la saliva doveva essere prelevata attraverso i tamponi alle ore 22:00, immediatamente dopo il risveglio e dopo 30 minuti il risveglio. Ogni tampone doveva poi essere riposto nell'apposita provetta. Era importante che il soggetto seguisse le medesime raccomandazioni a cui era stato sottoposto nella fase precedente in relazione alla prelevazione del campione salivare; pertanto, non doveva assumere alcol, nicotina e caffeina e doveva limitare gli sforzi fisici nella due ore precedenti il prelievo dei campioni. Ad ogni chirurgo veniva poi fornito un diario nel quale doveva riportare

l'orario relativo alla raccolta dei campioni salivari, del suo risveglio e del momento in cui era andato a dormire (Figura 5).

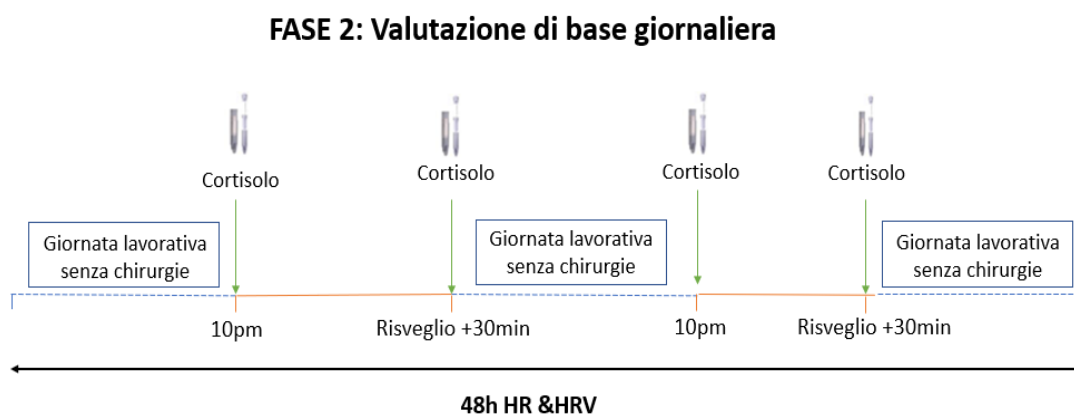


Figura 5: Rappresentazione grafica della fase 2 del protocollo sperimentale relativa alla valutazione di base giornaliera

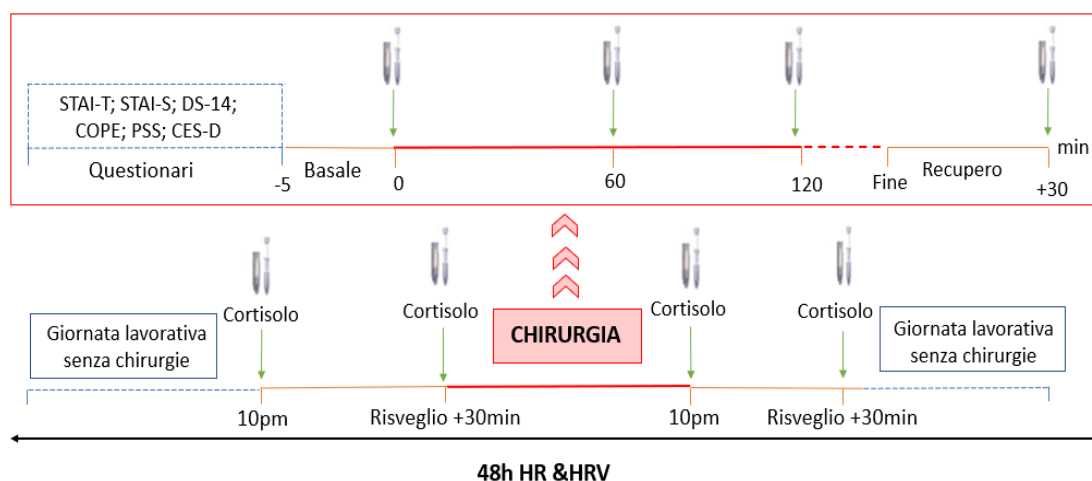
2.2.3. Valutazione intraoperatoria

L'ultima fase del protocollo sperimentale è stata svolta la settimana successiva alla valutazione di base. I chirurghi sono stati riconvocati presso lo studio dell'ospedale adibito alla procedura sperimentale nella giornata precedente la procedura chirurgica, durante la quale venivano effettuate varie registrazioni sia fisiologiche che psicometriche necessarie per lo studio in questione. È stato chiesto di indossare nuovamente il dispositivo Firstbeat Bodyguard 2 e di effettuare la raccolta di campioni di saliva in modo autonomo durante le successive 48 ore seguendo gli stessi orari della fase precedente, quindi alle 22:00, al risveglio e 30 minuti dopo il risveglio. Anche in questa fase veniva chiesto di riportare nel diario gli orari relativi alla raccolta dei campioni salivari, oltre a quelli del risveglio e del momento in cui sono andati a letto.

L'intervento era stato fissato per le ore 9:00 fino alle ore 12:00 circa. Prima della giornata operatoria era stato loro raccomandato di non assumere caffeina, nicotina e alcol e di moderare l'esercizio fisico nelle due ore precedenti l'inizio della chirurgia. Al loro arrivo in ospedale, prima dell'inizio della procedura chirurgica, ai chirurghi è stato chiesto di

compilare alcuni questionari psicometrici. Tale periodo, della durata di circa 5 minuti, è stato preso come riferimento basale per quanto riguarda la registrazione dell'intervallo R-R, effettuata attraverso il dispositivo indossato il giorno precedente. In questo arco temporale è stato anche raccolto un primo campione di saliva. Successivamente i chirurghi hanno iniziato la loro preparazione per l'operazione chirurgica, la quale è iniziata entro i successivi 15 minuti. È stato preso come riferimento per l'inizio della chirurgia il momento in cui il chirurgo effettua la prima incisione sul paziente. Durante la procedura sono stati raccolti due campioni di saliva, dopo la prima e dopo la seconda ora dall'inizio dell'operazione. Al termine della chirurgia i soggetti sono usciti dalla sala operatoria ed è stato concesso loro un periodo di recupero della durata di 30 minuti, al cui termine è stato prelevato un quarto campione di saliva. Nelle ore successive la procedura operatoria i soggetti hanno continuato ad indossare il dispositivo Firstbeat Bodyguard 2 per la registrazione dell'intervallo R-R fino al completamento delle 48 ore necessarie, oltre che a raccogliere anche i campioni di saliva seguendo gli orari precedentemente

FASE 3: Valutazione intraoperatoria



indicati (Figura 6).

Figura 6: Rappresentazione grafica della fase 3 del protocollo sperimentale relativo alla valutazione intraoperatoria

2.3. Questionari psicometrici

Nel presente studio sono stati somministrati differenti questionari psicometrici durante le varie fasi del protocollo. I test in questione sono cinque:

- State-Trait Anxiety Inventory (STAI)
- Type D Personality Scale (DS-14)
- Coping Orientation to Problems Experienced (COPE-NVI)
- Perceived Stress Scale (PSS)
- The Center for Epidemiological Studies Depression Scale (CES-D)

2.3.1. State-Trait Anxiety Inventory (STAI)

Lo *State-Trait Anxiety Inventory* (STAI) è uno dei questionari ad oggi maggiormente utilizzato per valutare l'ansia nelle ricerche in ambito psicologico. Tale questionario è diviso in due sottoscale, la Y1 che valuta l'ansia di stato, e la Y2 che invece indaga l'ansia di tratto. Il questionario è composto da 40 item, pertanto ogni sottoscala è formata da 20 item. Nella scala Y1 viene valutata la percezione soggettiva davanti a un evento avverso e che quindi può suscitare preoccupazione. Un esempio degli item che si trovano in questa sottoscala sono: "Mi sento calmo", "sono teso", "mi sento preoccupato". Ogni item viene valutato dal soggetto con una scala Likert a quattro punti, dove il punteggio 1 indica "per nulla", quindi il soggetto nel caso in cui riporterà tale valore non si rispecchierà nell'affermazione riportata, mentre il punteggio maggiore significa "moltissimo" e di contro l'individuo allo stato attuale si sentirà come quanto riportato nell'item. La seconda sottoscala valuta invece l'ansia di tratto, ovvero la tendenza da parte del soggetto di percepire situazioni poco prevedibili come dannose in modo stabile e continuo. Un esempio di item presenti nella sottoscala in questione sono: "cerco di evitare di affrontare crisi o difficoltà", "pensieri di scarsa importanza mi vengono in mente e mi

infastidiscono”. Anche in questo caso le affermazioni riportate nel questionario vengono valutate con una scala Likert a quattro punti in modo analogo alla sottoscala Y1. Al termine della compilazione del questionario vengono sommati i vari punteggi attribuiti dal soggetto a ogni item. Il punteggio finale sarà compreso tra un minimo di 20 e un massimo di 80 punti. È stato preso come cut-off il punteggio di 40, il quale è indicativo di una possibile sintomatologia ansiosa. All’aumentare del punteggio aumenterà anche il grado di gravità: i punteggi tra 40 e 50 indicano una forma lieve di ansia, quelli da 50 a 60 una forma moderata, mentre quelli superiori a 60 una forma grave (Spielberger 1970). Le due versioni dello STAI sono state somministrate due volte durante il protocollo sperimentale e nello specifico durante la fase 1 e la fase 3.

2.3.2. Type D Personality Scale (DS-14)

La scala DS-14 è stata messa a punto per valutare i costrutti dell’affettività negativa (AN) e dell’inibizione sociale (IS). AN si riferisce alla tendenza da parte di alcuni soggetti di provare emozioni eccessivamente negative in determinati contesti, generalmente sono soggetti che risultano irritati e ansiosi e che presentano una visione di sé negativa. IS, invece, descrive la tendenza a limitare l’espressione delle proprie emozioni nelle interazioni sociali a causa della costante paura dell’opinione degli altri; i soggetti con tale tendenza si sentono infatti costantemente insicuri e pertanto si sentono inibiti nelle relazioni interpersonali. Il DS-14 è una scala composta da 14 item, di cui sette indagano i costrutti di AN e i restanti quelli di IS. Tale scala è stata sviluppata attraverso una revisione del precedente DS-16, il quale conteneva un totale di 16 item. Con la nuova versione alcuni item sono stati eliminati e sostituiti con dei nuovi. Gli item AN indagano appunto la tendenza a provare sentimenti quali disforia, apprensione ansiosa e irritabilità e un esempio di questi sono: “mi sento spesso confuso riguardo cose poco importanti”,

“mi sento spesso irritato”; mentre le affermazioni relativi al costrutto di IS rispecchiano delle tendenze al disagio sociale e a una mancanza di equilibrio nelle relazioni interpersonali; ne sono un esempio gli item “instaurò facilmente un contatto quando incontro nuove persone”, “spesso mi sento inibito nelle interazioni sociali”. Ogni item viene valutato dal soggetto con una scala Likert con un punteggio che va da 0 a 4, dove il minimo attribuibile indica che l’affermazione è ritenuta dal soggetto come falsa, mentre il massimo è indice di veridicità. Gli individui che ottengono punteggi alti in entrambe le dimensioni indagate generalmente presenta una personalità angosciata e vulnerabile al disagio cronico, tipica della personalità di tipo D (Denollet 2005). Tale questionario è stato compilato dai soggetti durante la fase 1 del protocollo sperimentale.

2.3.3. Coping Orientation to Problems Experienced (COPE)

Il *Coping Orientations to Problems Experienced (COPE)* è un questionario self-report che ha come obiettivo quello di indagare diverse modalità di coping. Con il termine coping ci si riferisce alla modalità con cui gli individui gestiscono eventi traumatici o situazioni stressanti. Il coping è un costrutto relativamente stabile di personalità, che va a determinare differenze individuali nella gestione delle situazioni avverse con cui quotidianamente le persone entrano in relazione che mettono alla prova le risorse del soggetto. È proprio su questa definizione che si è basata la costruzione di tale questionario, il quale si basa sul concetto dell’auto-regolazione, secondo cui le persone tendono a moderare il loro comportamento sulla base delle aspettative che hanno nella raggiunta dei propri obiettivi. Se le aspettative sono buone si tenderà a mettere in atto un grande numero di risorse per raggiungere quanto prefissato, al contrario se le aspettative sono negative verrà messo in atto un meccanismo di rinuncia. In tale studio è stata usata la versione italiana del questionario originario (COPE-NVI), la quale comprendeva 60

item che valutavano cinque dimensioni del coping indipendenti tra loro: il sostegno sociale, le strategie di evitamento, l'attitudine positiva, l'orientamento al problema e l'orientamento trascendente. Ogni item presente è valutato con una scala Likert a 4 punti, dove l'1 indica "di solito non lo faccio" mentre il 4 "lo faccio quasi sempre". Per ottenere il punteggio totale a questa scala vengono sommati i valori assegnati dal soggetto seguendo un particolare schema riportato nelle istruzioni al test (Sica et, al. 2008).

Il COPE-NVI nel presente studio è stato somministrato solamente durante la fase 1 del protocollo.

2.3.4. Perceived Stress Scale (PSS)

La *Perceived Stress Scale* è un questionario che ha l'obiettivo di misurare la percezione che un soggetto ha degli eventi come stressanti. La risposta che un soggetto mette in atto davanti ad eventi stressanti si basa, oltre che su caratteristiche intrinseche all'evento, come la sua intensità, anche su caratteristiche personali e contestuali. Pertanto, nel test in questione viene posta l'attenzione soprattutto alla percezione dello stress da parte dell'individuo, caratteristica che poi può andare a sommarsi, o a contrapporsi, allo stress oggettivo. Il PSS è composto da 14 item i quali sono valutati attraverso una scala Likert a quattro punti, dove il punteggio minimo attribuibile, pari a 0, rappresenta la risposta "mai", e il massimo punteggio "molto spesso". Il questionario comprende item positivi, come ad esempio "nell'ultimo mese, quanto spesso hai avuto la sensazione che le cose andassero al meglio?", e item elaborati in negativo, come l'item numero 1 il quale riporta la frase "nell'ultimo mese, quanto spesso sei stato turbato a causa di qualcosa che accaduto in modo inaspettato?". Il punteggio totale viene calcolato seguendo un particolare schema riportato nelle istruzioni, secondo cui i punteggi relativi agli item positivi debbano essere invertiti, e solo successivamente si procede con la somma dei 14

elementi. I punteggi finali compresi tra 14 e 26 sono indicativi di uno stress percepito di grado moderato, quelli compresi tra 27 e 40 sono invece considerati come un grado di stress percepito elevato (Cohen et, al. 1983). Tale questionario è stato somministrato due volte in questo studio, durante la prima fase e durante la terza fase.

2.3.5. The Center for Epidemiological Studies Depression Scale (CES-D)

Il questionario CES-D è stato progettato per indagare la sintomatologia depressiva nella popolazione generale, il cui specifico scopo è quello di elaborare una misurazione sulla situazione relativa all'ultima settimana, ponendo particolare enfasi alla dimensione affettiva. La scala in questione è composta da 20 item, i quali vengono valutati con una scala Likert che va da 0 a 3 punti, dove il punteggio 0 indica che raramente o mai il soggetto ha sperimentato quanto descritto dall'item (meno di una volta al giorno), mentre il punteggio 3 è relativo all'aver avuto una particolare sensazione descritta dall'affermazione per la maggior parte del tempo (5-6 giorni a settimana). Un esempio di item che si ritrovano nel presente questionario è: “Non avevo voglia di mangiare; il mio appetito era scarso”, “Ho avuto problemi a rimanere concentrato su quello che stavo facendo”. Il punteggio totale, calcolato sommando i punteggi attribuiti a ogni item, può variare da 0 a 60. Il cut-off è stato stabilito a 16 punti per la depressione lieve e a 23 per la depressione clinica (Radloff 1977). Tale questionario è stato somministrato una prima volta durante la fase 1 e ripetuto durante la fase 3.

2.4. Frequenza cardiaca (HR) e variabilità della frequenza cardiaca (HRV)

La registrazione della HR è stata effettuata attraverso il dispositivo Firstbeat Bodyguard 2. Il segnale è stato successivamente convertito in un tacogramma, ovvero in una rappresentazione temporale degli intervalli R-R, la quale veniva analizzata con il software

Kubios HRV. Una volta esclusi gli artefatti attraverso l'uso di un filtro medio per la loro correzione, il tracciato veniva suddiviso in intervalli di cinque minuti, seguendo le tempistiche del protocollo sperimentale. Per ogni epoca è stata calcolata la frequenza cardiaca media (HR, bpm) e gli indici di variabilità della frequenza cardiaca (HRV) nel dominio del tempo. Nello specifico, per le misurazioni effettuate nel dominio del tempo è stata quantificata la radice quadrata media delle differenze tra battiti adiacenti (RMSSD, ms); tale parametro riflette la regolazione parasimpatica della HR. Tali parametri sono stati analizzati per tutte e tre le fasi della procedura sperimentale.

Durante la prima fase, quindi quella relativa allo stress sociale, i valori medi di HR e l'HRV sono stati calcolati per tutte le epoche. Sono stati anche ricavati i valori delta di entrambi i parametri attraverso la differenza tra il valore preso come riferimento basale e i valori di HR e HRV durante le due fasi del protocollo di stress, quindi durante l'intervista sociale e il calcolo matematico.

Durante la procedura chirurgica, che aveva una durata di almeno 120 minuti, i dati fisiologici ricavati sono stati ulteriormente raggruppati in modo tale da ottenerne la media della prima e della seconda ora della procedura in modo separato. I valori delta di HR e HRV sono stata calcolati come precedentemente, senza tuttavia effettuare una partizione tra le ore chirurgiche; pertanto, in questo caso i valori Delta sono stati ottenuto sottraendo i valori basali con quelli delle prime due ore di intervento chirurgico.

Infine, durante le ore notturne, HR e HRV sono stati analizzati sempre in epoche di cinque minuti tenendo tuttavia in considerazione gli orari riportati dal soggetto nel diario personale.

2.5. Campioni salivari e determinazione dei livelli di cortisolo

Per la raccolta dei campioni salivari sono stati utilizzati dei tamponi in cotone che i soggetti dovevano tenere sotto la lingua per due minuti, per poi essere riposti all'interno di apposite provette (SalivaBio Oral Swas, Salimetrics, UK) e conservati a una temperatura di - 20°C. Al momento dell'analisi i campioni raccolti sono stati scongelati e esaminati attraverso il test ELISA. Al fine di determinare i livelli di cortisolo era necessario che i campioni venissero centrifugati a 1500g per 10 minuti affinché venissero rimosse le mucine e altre particelle che potrebbero interferire con il legame tra antigene-anticorpo. Successivamente è stato prelevato il surnatante (25µl) e rilasciato all'interno di uno dei 96 pozzetti della piastra seguendo uno schema predefinito. Ogni campione è stato analizzato in duplicato attraverso il lettore di assorbanza BioTek 800 TS e il software Gen5 (BioTek Instruments Inc., Vermont, USA). Tale procedura è stata applicata a tutti i campioni di tutte le tre fasi del protocollo sperimentale.

Nello specifico, durante la fase dello stress sociale sono stati ricavati i valori medi di cortisolo e i relativi valori Delta. Questi ultimi sono stati ricavati sottraendo il valore basale ai valori ricavati dalle epoche post-stress sociale.

Durante la seconda fase sono stati nuovamente calcoli i valori medi e i valori Delta. Durante la procedura chirurgica i valori Delta sono stati ottenuti sottraendo il valore di cortisolo basale al valore di cortisolo ricavato a seguito della prima ora di intervento chirurgico.

Infine, nell'ultima fase sono stati analizzati i valori medi di cortisolo salivare seguendo le ore indicate dal soggetto. Inoltre, è stata ricavata anche la risposta del cortisolo al risveglio (CAR), attraverso la differenza tra i valori ottenuti 30 minuti dopo il risveglio e i valori relativi al momento esatto in cui il soggetto si è svegliato.

2.6. Analisi dei dati

Le analisi statistiche sono state espresse come media \pm errore standard (SE) ed elaborate attraverso il software SPSS (versione 28) (SPSS Inc., Chicago, IL).

Sono state analizzate le varie caratteristiche dei soggetti tenendo conto del gruppo di appartenenza, senior o expert. Nello specifico sono state prese in considerazione le variabili dell'età, degli anni di esperienza, del numero di femmine, dei fumatori, della specialità medica la durata dell'intervento e le caratteristiche psicometriche. È stato utilizzato il test t di Student e il test χ^2 per ricavare le differenze tra i due gruppi in relazioni alle variabili sopra espone.

Le risposte fisiologiche relative all'attività cardiaca e al cortisolo durante le prime due fasi del protocollo sperimentale sono state analizzate con una serie di ANOVA a due vie per misure ripetute.

I livelli giornalieri di cortisolo registrati durante la terza fase del protocollo sono stati invece analizzati attraverso un'ANOVA a una via per misure ripetute.

I valori del CAR e i valori di HR e HRV durante le ore notturne sono stati analizzati con dei test ANOVA a due vie per misure ripetute.

Le analisi pre-pianificate sono state condotte con il test t di Student utilizzando la correzione di Bonferroni per confronti multipli separatamente per ciascuna variabile.

Infine, sono state attuate delle correlazioni parziali, controllate per il sesso dei soggetti e i livelli di esperienza, al fine di confrontare le risposte fisiologiche durante lo stress sociale con quelle ottenute durante la procedura chirurgica, ma anche le caratteristiche psicometriche con l'HR, l'HRV e il cortisolo durante la prima e la terza fase del protocollo sperimentale.

3. Risultati

3.1 Caratteristiche generali del campione

Il campione finale era composto da 16 chirurghi, i quali sono stati suddivisi in modo equo nella categoria senior (n=8) ed expert (n=8) sulla base degli anni di esperienza di ciascuno di esso. La categoria dei chirurghi senior aveva un'età media di esperienza in chirurgia di 23.8 ± 3.2 anni, mentre gli expert di 4.4 ± 0.8 anni. A partire da questa differenza si può intuire come anche l'età media dei due gruppi risultasse significativamente differente; infatti, l'età media dei chirurghi con maggiori anni di esperienza era maggiore (55.3 ± 3.1 anni) rispetto a quella dei chirurghi meno esperti (36.3 ± 0.8 anni). Nel campione totale erano presenti 12 maschi e 4 femmine; queste ultime si sono distribuite tra i due gruppi in modo uguale: in entrambi i gruppi erano quindi presenti due donne. Lo stesso è avvenuto per i soggetti fumatori, i quali erano un totale di 2. L'indice di massa corporea non ha presentato delle differenze significative tra i gruppi, come anche la distribuzione dei soggetti nelle diverse specializzazioni mediche. Anche la durata delle procedure chirurgiche a cui i medici hanno partecipato non ha presentato differenze significative tra i vari interventi (*Tabella 2*).

	Senior (n=8)	Expert (n=8)	t/ χ^2	p
Età (anni)	55.3 ± 3.1	36.3 ± 0.8	5.95	<.001
Esperienza (anni)	23.8 ± 3.2	4.4 ± 0.8	5.90	<.001
Donne (n)	2	2	0	1
BMI (kg/m ²)	23.8 ± 0.9	23.2 ± 0.8	.48	.638
Fumatori (n)	1	1	0	1
Specializzazione (n)	3V 0G 3T 2U	4V 3G 1T 0U	6.14	.105
Durata chirurgia(min)	197.5 ± 24.7	164.8 ± 17.1	1.09	.29

Tabella 2: Caratteristiche generali dei chirurghi senior ed expert. I dati sono riportati come media \pm errore standard
Abbreviazioni: V= chirurgia vascolare, G= chirurgia generale, T= chirurgia toracica, U=urologia

3.2 Caratteristiche psicometriche

L'intero campione è stato invitato a compilare cinque questionari psicometrici differenti, come descritto al punto 2.3.

Per quanto concerne i punteggi relativi al questionario STAI non sono state riscontrate differenze significative tra il gruppo dei senior e il gruppo degli expert né nell'indagine dell'ansia di tratto e neanche nella componente dell'ansia di stato. Tuttavia, i chirurghi senior presentavano una deviazione standard più alta nei livelli di ansia di tratto, anche se, come detto sopra, non è risultata statisticamente significativa. Il test che indagava l'ansia di stato è stato somministrato due volte, prima della fase di stress sociale e prima della procedura chirurgica e neanche tra le due epoche si sono riscontrati punteggi statisticamente differenti tra i due gruppi.

Nella scala DS-14, che ha come obiettivo quello di indagare la presenza di tratti della personalità di tipo D, sono presenti due sottoscale, quella dell'affettività negativa e quella dell'inibizione sociale. In quest'ultima non si sono riscontrate differenze significative nei punteggi dei due gruppi; tuttavia, i chirurghi senior hanno riportato una media dei punteggi significativamente maggiori nella dimensione dell'affettività negativa rispetto ai punteggi attribuibili agli expert. Inoltre, l'intensità dell'effetto, come riportato dall'indice di effect size d di Cohen, è ampio.

Non sono emerse differenze significative tra gli stili di coping nei due gruppi e in nessuna delle cinque sottoscale del questionario COPE. In modo analogo al questionario precedente, anche nel PSS non si sono riscontrate differenze significative tra i due gruppi. Infine, i punteggi del questionario che indagava i sintomi depressivi hanno riportato una differenza significativa sia nella prima che nell'ultima fase del protocollo sperimentale. Anche in questo caso sono i chirurghi senior ad avere ottenuto punteggi significativamente maggiori rispetto all'altro gruppo.

	Senior (n=8)	Expert (n=8)	t	p	Effect size (Cohen's d)
<i>DS-14 (punteggio)</i>					
Affettività Negativa	11.3 ± 1.6	5.5 ± 1.3	2.76	.015	1.38
Inibizione Sociale	8.9 ± 2.1	9.1 ± 1.6	.09	.927	.05
<i>COPE (punteggio)</i>					
Supporto Sociale	29.6 ± 1.7	32.1 ± 2.6	.80	.436	.40
Evitamento	21.8 ± 1.1	20.9 ± 2.2	.36	.722	.18
Attitudine positiva	32.4 ± 1.5	33.6 ± 1.4	.60	.560	.30
Orientamento al compito	32.4 ± 1.6	34.8 ± 1.9	.95	.360	.47
Orientamento trascendente	21.6 ± 1.8	21.3 ± 1.8	.14	.887	.07
<i>CESD (punteggio)</i>					
Sintomi depressivi (pre-social stress test)	15.5 ± 2.9	7.8 ± 0.9	2.50	.025	1.25
Sintomi depressivi (pre-chirurgia)	18.4 ± 2.5	10.0 ± 1.5	2.84	.013	1.42
<i>PSS (punteggio)</i>					
Stress percepito (pre-social stress test)	17.3 ± 2.2	13.2 ± 1.9	1.36	.195	.68
Stress percepito (pre-chirurgia)	19.6 ± 2.0	14.8 ± 1.9	1.80	.093	.90
<i>STAI (punteggio)</i>					
Ansia di tratto	39.8 ± 2.6	33.0 ± 1.9	2.10	.054	1.05
Ansia di stato (pre-social stress)	36.9 ± 8.7	33.0 ± 1.9	.51	.617	.26
Ansia di stato (pre-chirurgia)	37.9 ± 2.5	35.1 ± 1.4	.94	.361	.47

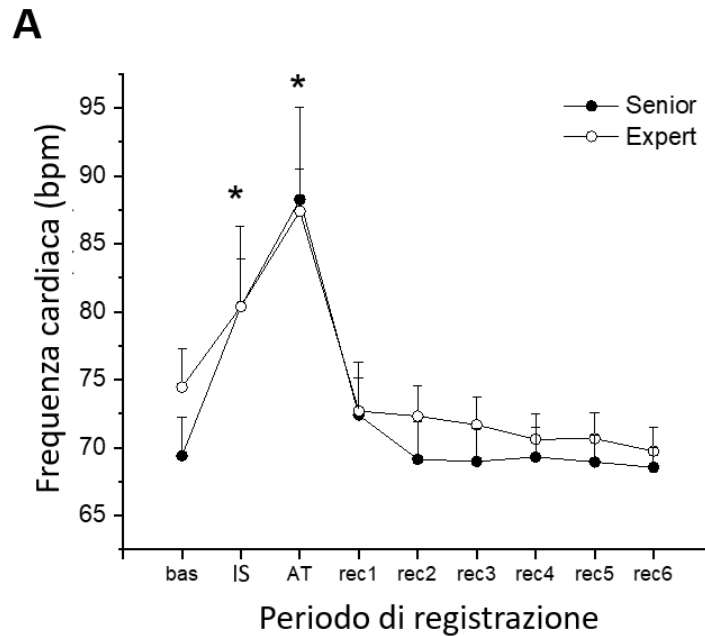
Tabella 3: Caratteristiche psicometriche dei chirurghi senior ed expert. I dati sono riportati come media ± errore standard

3.3 Risposte cardiache e del cortisolo durante il test di stress psico-sociale

Per tutti i parametri fisiologici non sono emerse differenze significative tra i due gruppi. L'andamento di HR, della RMSSD e del cortisolo, infatti, risultavano essere indipendenti dall'esperienza dei chirurghi.

Nello specifico, l'HR presentava dei valori medi significativamente differenti durante i 10 minuti in cui il soggetto era sottoposto alla fase di stress sociale rispetto ai valori basali. Tale differenza consisteva in un aumento di HR durante la fase dell'intervista sociale (80.4±3.4 bpm, p<.01), e un ulteriore innalzamento del parametro durante il periodo di

calcolo matematico (87.8 ± 3.7 bpm, $p < .001$). Al termine del test di stress sociale si è osservato un graduale rientro ai valori basali (71.9 ± 2.0 bpm) (*Grafico 1A*).



*Grafico 1A: Andamento della frequenza cardiaca nei chirurghi senior (n=8) e nei chirurghi expert (n=8) durante il test di stress psico-sociale. I dati sono riportati come media \pm errore standard. Abbreviazioni: bas= basale; IS= intervista sociale; AT= calcoli aritmetici; rec= recupero. *= significatività ($p < .05$)*

All'andamento di HR era correlato un decremento significativo di RMSSD. Tali differenze significative del parametro rispetto ai livelli basali (37.1 ± 6.3 ms), tuttavia, si riscontrava solamente durante la fase di calcolo matematico (25.5 ± 3.1 ms, $p < .05$), a differenza di HR che risultava invece significativamente differente durante tutta la fase del test di stress psico-sociale. Tale andamento dei valori di RMSSD risultava simile nei due gruppi (*Grafico 1B*).

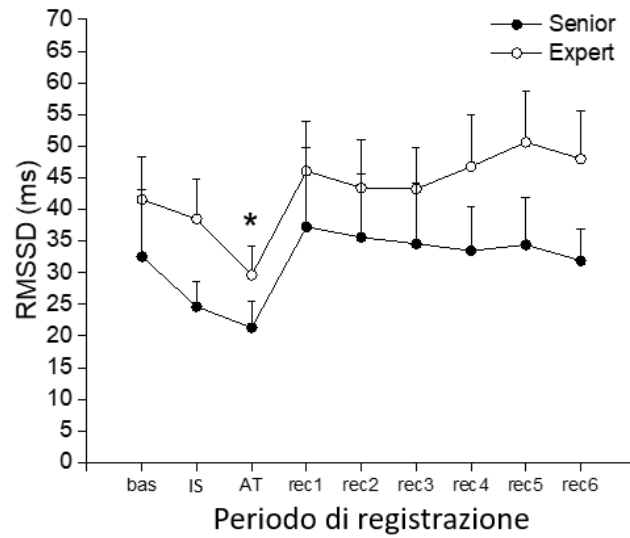
B

Grafico 1B: Andamento della variabilità della frequenza cardiaca (RMSSD) nei chirurghi senior (n=8) e nei chirurghi expert (n=8) durante il paradigma di stress sociale. I dati sono riportati come media \pm errore standard. Abbreviazioni: bas= basale; IS= intervista sociale; AT= calcoli aritmetici; rec= recupero. *= significatività ($p < .05$)

I campioni salivari per l'analisi del cortisolo sono stati raccolti a seguito della fase di stress psico-sociale, a 20 e a 40 minuti del suo inizio. In entrambe le temporizzazioni sono emersi valori significativamente differenti (20 min= 0.307 ± 0.059 $\mu\text{g/dL}$, $p < .05$; 40 min= 0.323 ± 0.064 $\mu\text{g/dL}$, $p < .05$) rispetto al valore basale (0.178 ± 0.026 $\mu\text{g/dL}$, $p < .05$) (Grafico 1C).

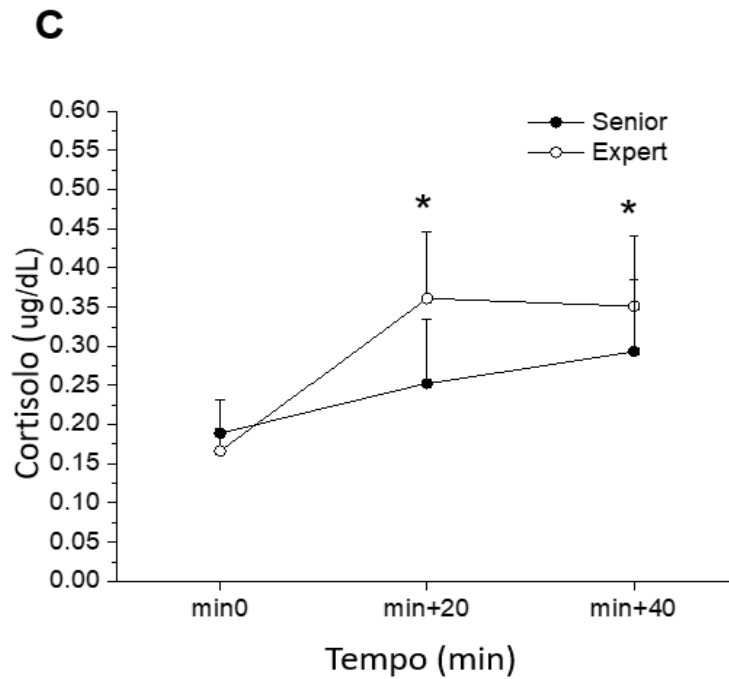


Grafico 1C: Andamento del cortisolo salivare nei chirurghi senior (n=8) e nei chirurghi expert (n=8) durante il paradigma di stress sociale. I dati sono riportati come media \pm errore standard. *= significatività ($p < 0.05$)

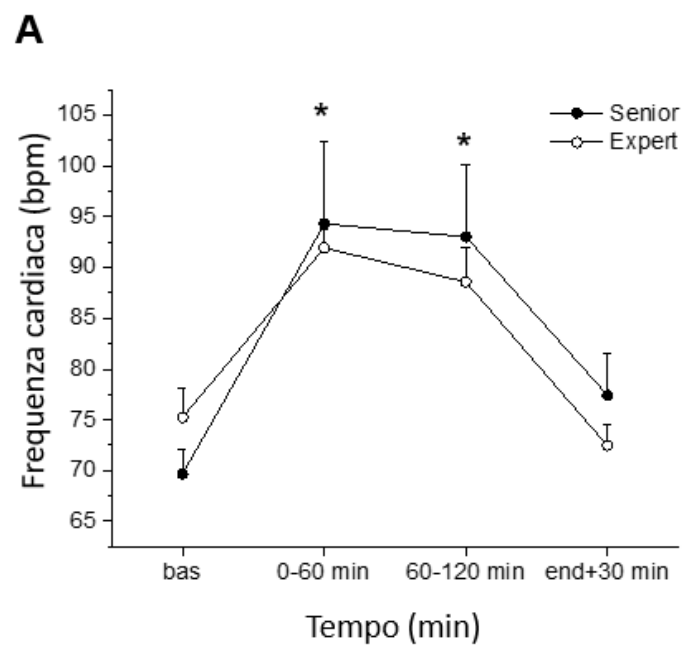
Le analisi relativi ai parametri cardiaci, che quello del cortisolo, sono state svolte attraverso un'ANOVA a due vie per misure ripetute, e come è possibile dedurre dai risultati sopra esposti il periodo di registrazione ha prodotto un effetto significativo per tutti e tre i parametri durante la prima fase del protocollo sperimentale.

3.4 Risposte cardiache e del cortisolo durante la procedura chirurgica

In modo analogo alle analisi svolte durante la fase di stress sociale, lo studio dei parametri fisiologici registrati durante l'intervento chirurgico è stato eseguito con un'ANOVA a due vie per misure ripetute.

Anche durante la procedura non si sono riscontrate differenze significative nell'andamento di HR, della RMSSD e del cortisolo tra i due gruppi. Pertanto, i risultati riportati di seguito di riferiscono all'intero campione.

Nello specifico, HR ha mostrato un incremento significativo durante la prima ora della chirurgia ((91.1±4.2 bpm, p<.001) rispetto sia al valore basale (72.5±1.9 bpm) ma anche alla registrazione relativa alla seconda ora di chirurgia (90.8±3.9 bpm, p<.001), dove quindi è presente un graduale decremento dei valori. Al termine il campione ha mostrato una diminuzione graduale fino al ritorno alla condizione basale (*Grafico 2A*).



*Grafico 2A: Andamento della frequenza cardiaca nei chirurghi senior (n=8) e nei chirurghi expert (n=8) durante la procedura chirurgica. I dati sono riportati come media ± errore standard. *= significatività (p<.05)*

Per quanto concerne la RMSSD questa risultava essere significativamente inferiore durante entrambe le epoche chirurgiche. Pertanto, sia durante la prima ora (24.6 ± 1.6 ms, $p < .001$), che durante la seconda ora di chirurgia (26.6 ± 2.7 ms, $p < .001$) i soggetti hanno mostrato un decremento significativo dei valori relativi a tale parametro rispetto ai valori basali (39.7 ± 4.1 ms) (Grafico 2B).

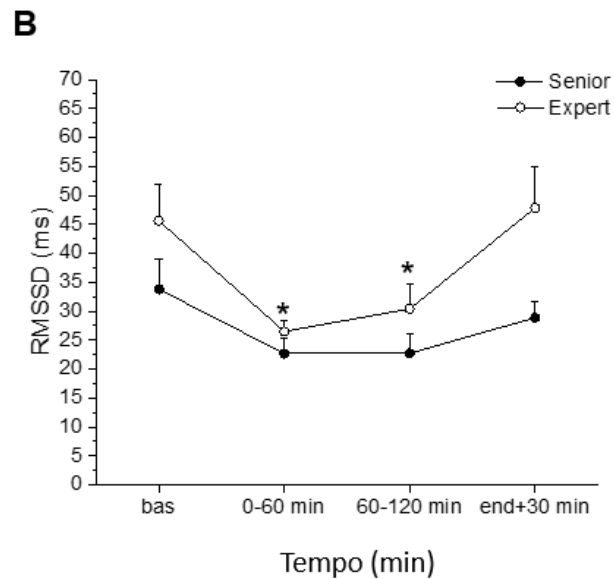
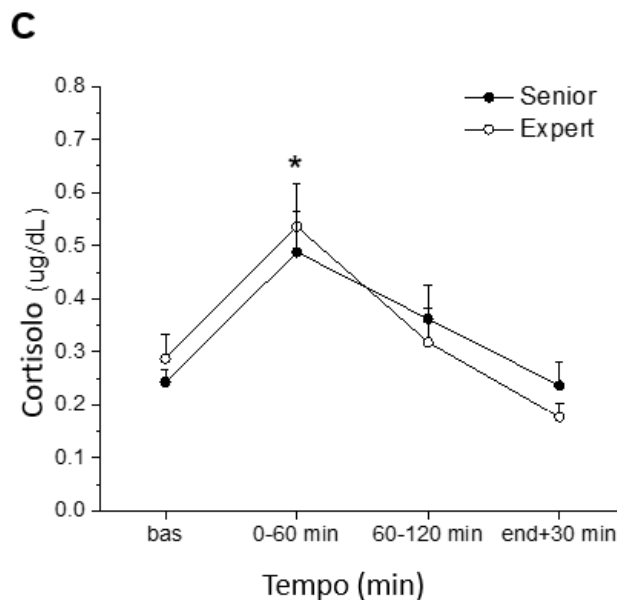


Grafico 2B: Andamento della variabilità della frequenza cardiaca (RMSSD) nei chirurghi senior ($n=8$) e nei chirurghi expert ($n=8$) durante la procedura chirurgica. I dati sono riportati come media \pm errore standard. *= significatività ($p < .05$)

Nei livelli di cortisolo salivare, invece, sono emerse differenze significative rispetto ai valori basali solamente nella prima ora della procedura chirurgica. Tale differenza è relativa a un incremento significativo dei valori del parametro durante l'inizio della chirurgia ($0.512 \pm 0.055 \mu\text{g/dL}$, $p < .001$) rispetto al valore registrato prima della procedura e preso come riferimento basale ($0.265 \pm 0.025 \mu\text{g/dL}$, $p < .05$). Durante le restanti ore di intervento, fino al suo termine, si è poi rilevato un graduale decremento nei valori di cortisolo fino al ritorno ai valori basali (*Grafico 2C*).



*Grafico 2C: Andamento del cortisolo salivare nei chirurghi senior (n=8) e nei chirurghi expert (n=8) durante la procedura chirurgica. I dati sono riportati come media \pm errore standard. *= significatività ($p < .05$)*

Tali dati sono indipendenti rispetto all'esperienza dei chirurghi, ma dipendenti dalle epoche di registrazione.

3.5 Correlazioni tra le risposte fisiologiche di stress e le caratteristiche psicometriche

Effettuando delle correlazioni tra HR, RMSSD e cortisolo con i risultati ai test psicometrici a cui i soggetti sono stati sottoposti si sono potuti osservare differenti andamenti.

I tre parametri fisiologici non presentano alcun tipo di correlazione tra i loro andamenti sia durante la fase di stress sociale che durante le procedure operatorie (*Tabella 4A*).

	1	2	3	4	5	6
1. delta HR stress sociale	-					
2. delta RMSSD stress sociale	-.307	-				
3. delta CORT stress sociale	.555*	.046	-			
4. delta HR chirurgia	-.443	.284	-.323	-		
5. delta RMSSD chirurgia	-.023	.265	.309		-	
6. delta CORT chirurgia	-.513	-.258	-.264	-.073	-.229	-

*Tabella 4A: Coefficienti di correlazione, controllati per il sesso e per l'esperienza dei soggetti, tra le risposte cardiache autonome e il cortisolo durante lo stress sociale e la chirurgia per l'intero campione di chirurghi (n=16). *= significatività (p<.05)*

Un quadro analogo si presenta in relazione alla correlazione effettuata tra le variabili psicometriche e i valori di cortisolo e RMSSD durante la fase uno del protocollo sperimentale (*Tabella 4B*),

	1	2	3	4	5	6	7
1. DS-14 (AN)	-						
2. STAI-T	.738*	-					
3. STAI-S	.422	.248	-				
4. CES-D	.509	.798*	.430	-			
5. PSS	.471	.509	.229	.618*	-		
6. delta RMSSD	-.160	-.220	-.143	-.124	-.312	-	
7. delta cortisolo	-.423	-.340	-.021	-.180	-.018	-.229	-

Tabella 4B: Coefficienti di correlazione, controllati per il sesso e l'esperienza dei soggetti, tra le caratteristiche psicometriche e le risposte cardiache autonome e del cortisolo allo stress sociale nell'intero campione di chirurghi (n=16). *= significatività (p<.05)

così come tra le caratteristiche psicometriche e le variabili fisiologiche durante la procedura chirurgica (Tabella 4C).

	1	2	3	4	5	6	7	8
1. DS-14 (AN)	-							
2. STAI-T	.738*	-						
3. STAI-S	.255	.211	-					
4. CES-D	.532*	.718*	.447	-				
5. PSS	.348	.412	.670*	.553*	-			
6. delta HR	-.162	-.263	.208	.140	.159	-		
7. delta RMSSD	-.246	.407	.219	.336	.106	-.307	-	
8. delta cortisolo	-.070	-.267	.158	-.147	.010	.555*	.046	-

Tabella 4C: Coefficienti di correlazione, controllati per il sesso e l'esperienza, tra le caratteristiche psicometriche e le misurazioni fisiologiche nell'intero campione di chirurghi durante le procedure chirurgiche. *= significatività (p<.05)

Le uniche correlazioni presenti sono quelle tra i valori di HR registrati durante la procedura operatoria e alcuni parametri indagati con i questionari psicometrici. Nello specifico si sono osservate correlazioni positive tra i valori delta di HR e la sottoscala dell'affettività negativa del test DS-14, ma anche tra HR e l'ansia di tratto, i sintomi depressivi (CES-D) e lo stress percepito (PSS). Tali correlazioni sono state effettuate attuando un controllo del sesso dei soggetti e i loro anni di esperienza in chirurgia (*Tabella 4D*).

		1	2	3	4	5	6
1. DS-14 (AN)	r	-					
	p	-					
2. STAI-T	r	.738	-				
	p	<.01	-				
3. STAI-S	r	.422	.248	-			
	p	.133	.392	-			
4. CESD	r	.509	.798	.430	-		
	p	.063	<.001	.125	-		
5. PSS	r	.471	.509	.229	.618	-	
	p	.089	.063	.431	.018	-	
6. Delta HR	r	.638	.804	-.007	.568	.575	-
	p	.014	<.001	.981	.034	.031	-

Tabella 4D: correlazioni parziali, controllate per il sesso e l'esperienza, tra le caratteristiche psicometriche e la frequenza cardiaca (HR) durante la chirurgia nell'intero campione di chirurghi (n=16). Sono riportate solamente le correlazioni significative ($p < .05$).

3.6 Andamento circadiano del cortisolo

I campioni salivari per l'analisi del cortisolo sono stati raccolti in diversi momenti della giornata dei soggetti. Questi sono poi stati analizzati tramite un'ANOVA a una via per misure ripetute.

Quello che è emerso dalle analisi statistiche è che i valori di cortisolo nei 30 minuti successivi al risveglio erano significativamente più alti in entrambi i gruppi di chirurghi durante la giornata basale e la mattina in cui il soggetto doveva partecipare all'intervento chirurgico. Tale andamento non si è invece riscontrato il giorno successivo all'operazione di chirurgia, dove si è emerso un appiattimento del CAR (*Grafico 3A*).

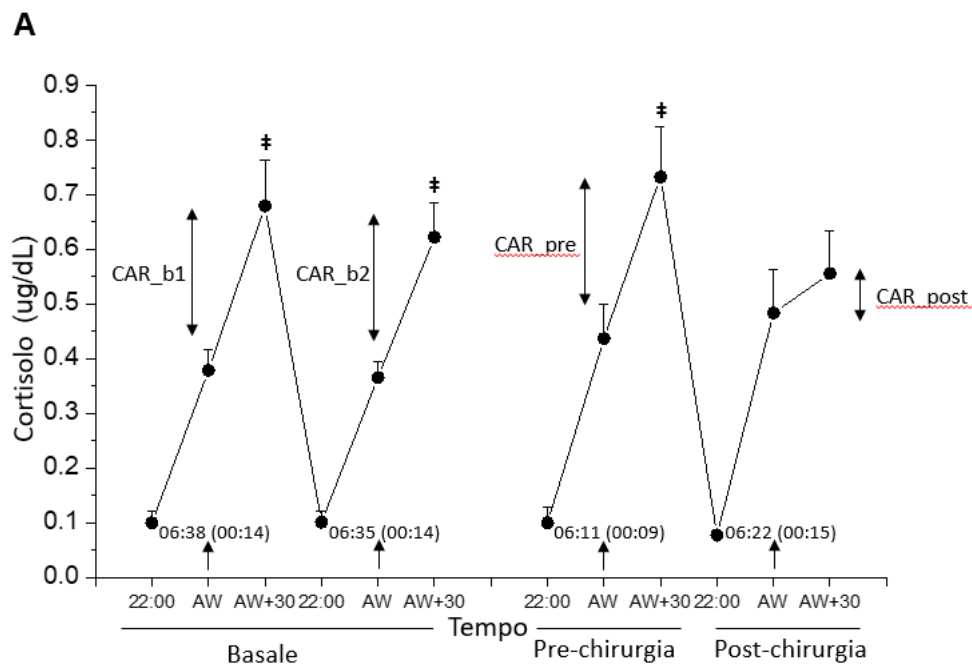


Grafico 3A: Valori di cortisolo salivare alle ore 22:00, immediatamente dopo il risveglio (AW) e 30 minuti dopo il risveglio nell'intero campione di chirurghi (n=16) in diversi momenti della giornata. I dati sono riportati come media \pm errore standard. # = significatività ($p < .05$ vs valori pre-chirurgia in entrambi i gruppi)

Sono inoltre stati analizzati specificatamente i valori di CAR nell'intero campione di soggetti. Tali analisi sono state eseguite utilizzando un'ANOVA a due vie per misure ripetute. In questo caso è emersa una riduzione significativa nella giornata post-operatoria

($0.070 \pm 0.060 \mu\text{g/dL}$) rispetto ai valori basali ($0.281 \pm 0.058 \mu\text{g/dL}$, $p < .05$) e ai valori riscontrati durante la mattinata della chirurgia ($0.295 \pm 0.064 \mu\text{g/dL}$, $p < .01$) (Grafico 3B).

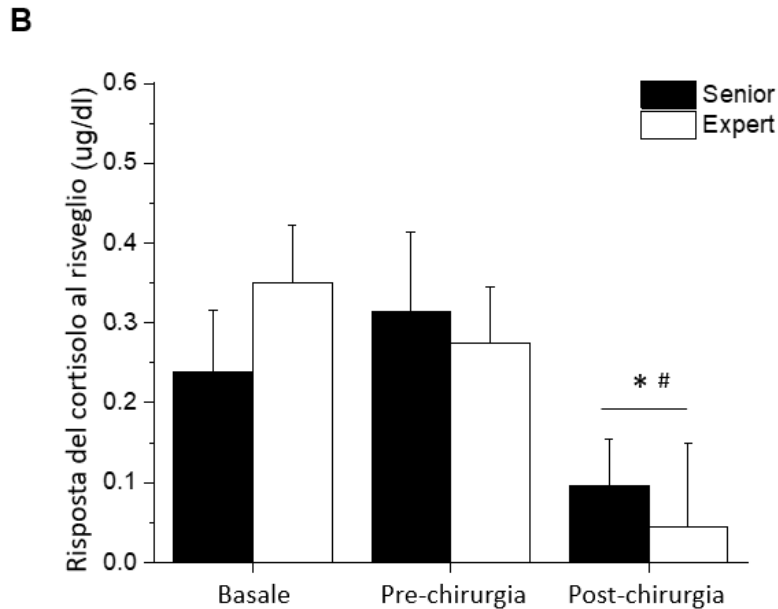


Grafico 3B: Valore del cortisolo al risveglio (CAR) in una giornata basale, e prima e dopo la chirurgia nei chirurghi senior ed expert. I dati sono riportati come media \pm errore standard. *= significatività ($p < .05$ vs valori basali)

Tali analisi sono riferite all'intero campione in quanto non si sono riscontrate differenze significative tra i due gruppi di chirurghi. Pertanto, gli anni di esperienza dei soggetti non sono stati una variabile che ha influenzando l'andamento del parametro in questione. Lo stesso non si può dire del giorno in cui è avvenuta la valutazione; infatti, è emersa un'interazione significativa tra i valori di cortisolo e il giorno di valutazione. È inoltre importante specificare che non si sono registrate differenze significative tra gli orari medi del risveglio dei soggetti nelle diverse fasi del protocollo sperimentale.

3.7 Valori di HR e HRV durante le ore notturne

Confrontando le medie dei valori di HR di RMSSD durante le ore notturne nell'intero campione di chirurghi non sono emerse differenze significative. Infatti, la media dei parametri in entrambi i gruppi di chirurghi durante il periodo di sonno nelle rilevazioni

basali (HR: 59.0 ± 1.8 bpm; RMSSD: 39.3 ± 4.4 ms), in quelle pre-chirurgiche (HR: 58.7 ± 1.8 bpm; RMSSD: 42.2 ± 2.9 ms) e nella post-chirurgia (HR: 60.0 ± 2.5 bpm; RMSSD: 40.3 ± 3.4 ms) presentano un andamento simile (*Tabella 5*).

		basale	pre-chirurgia	post-chirurgia
HR (bpm)	Senior	56.7 ± 2.1	59.2 ± 2.9	62.0 ± 4.4
	Expert	61.5 ± 3.2	58.4 ± 2.6	58.3 ± 2.6
RMSSD (ms)	Senior	40.8 ± 7.6	42.0 ± 5.2	35.7 ± 5.6
	Expert	37.4 ± 5.0	42.4 ± 3.5	44.2 ± 3.4

Tabella 5: Frequenza cardiaca (HR) e RMSSD durante le ore notturne nei chirurghi senior e negli expert. I dati sono riportati come media \pm errore standard

4. Discussione

Nel presente studio sono stati analizzati differenti parametri fisiologici presi in considerazione per la valutazione dello stress intraoperatorio in un campione di chirurghi. I risultati ottenuti hanno mostrato un aumento della frequenza cardiaca e una riduzione della variabilità della frequenza cardiaca nell'intero campione durante l'intervento chirurgico. Questo andamento è tipico delle situazioni in cui è presente una significativa attivazione della componente simpatica, la quale prevale nei contesti di allerta, stress fisico ed emotivo. Inoltre, si è riscontrato un aumento notevole dei livelli di cortisolo salivare nella prima ora dell'operazione chirurgica. Tuttavia, a seguito del primo periodo dell'intervento, l'ormone presentava valori sempre più tendenti al riferimento basale. L'iniziale aumento esponenziale è generalmente indicativo di un'attivazione dell'asse HPA, che anch'esso viene mobilitato in risposta a un evento stressante, in questo caso il contesto intraoperatorio. Il successivo decremento mostra tuttavia che tale aumento esponenziale è solamente temporaneo e non sembra comportare significative alterazioni nel lungo termine.

Tali risultati sono da riferirsi all'intero campione di chirurghi analizzato nello studio. A tal proposito è bene ricordare che il campione è stato suddiviso in due gruppi differenti sulla base degli anni di esperienza nell'ambito chirurgico al fine di indagare se tale variabile potesse comportare delle differenze nella percezione del contesto stressante. L'idea iniziale, sulla base dei risultati presenti in letteratura (Marrelli et, al. 2014) era che la differenza più probabilmente riscontrabile fosse in sfavore al gruppo di chirurghi expert; ci si aspettava, pertanto, risultati indicativi di un maggiore stato di stress, soprattutto inerente al contesto operatorio, nei chirurghi con meno anni di esperienza rispetto ai senior, i quali sarebbero stati maggiormente esercitati in tale contesto. Tali differenze attese erano relative a una maggiore HR, una minore HRV e maggiore disregolazione dei

livelli di cortisolo nei chirurghi con minore esperienza, anche nel lungo periodo. In realtà tali differenze non sono appunto emerse; infatti, come mostrato sia dagli indici soggettivi, riportati dal questionario STAI, sia dagli indici oggettivi relativi alle misurazioni fisiologiche, non sono emersi valori significativamente diversi tra i due gruppi in tutte le fasi del protocollo sperimentale.

Il contesto operatorio a cui si fa riferimento era un setting reale, e pertanto non creato ad hoc per lo svolgimento dello studio. Da quanto è riportato nella letteratura esistente, infatti, gli studi svolti in contesti reali e quelli svolti in ambiente simulato hanno riportato notevoli differenze. I primi consentono di avere un quadro realistico dello stato del soggetto, e generalmente si osservano alterazioni evidenti di HR e HRV rispetto ai valori basali. Nel contesto simulato tali alterazioni sono contenute. Pertanto, le operazioni svolte in un ambiente simulato possono indurre stress mentale nel soggetto, il quale è probabilmente dovuta all'ansia da prestazione, ma non può replicare in modo veritiero quanto sperimentato durante un reale intervento. Lo stress mentale misurato durante un'operazione chirurgica reale è generalmente significativamente più alto rispetto al contesto precedente e, inoltre, tende a variare sulla base della complessità della procedura, o se dovessero insorgere complicanze chirurgiche (Dedmon et, al. 2019).

Dai risultati emersi sembrerebbe quindi che le procedure chirurgiche, svolte in un contesto reale, producano un forte stress mentale nei chirurghi. Tale situazione comporterebbe un'attivazione del sistema simpatico oltre che dell'asse HPA. Tali attivazioni nel presente studio non sono mediate in alcun modo dall'esperienza professionale dei soggetti e quindi risultano indipendenti da essa.

4.1 Effetti dello stress intraoperatorio sul sistema nervoso autonomo e sull'asse HPA a lungo termine

Nello studio in questione, lo stato di stress dei soggetti viene valutato in contesti differenti: nell'ambito sociale, in sala operatoria e infine nella giornata post-chirurgica. Si è posta notevole importanza proprio sull'ultima epoca, al fine di valutare come i soggetti reagissero nel lungo termine a un evento avverso che ha provocato un'allerta nel loro sistema.

Sono stati valutati sia i parametri relativi al funzionamento cardiaco che i livelli di cortisolo salivare.

Nello specifico si è osservato che al termine dell'intervento c'è un progressivo ritorno ai valori basali per quanto riguarda sia parametri autonomici cardiaci che quelli del cortisolo, i quali tornano ai livelli preoperatori nei successivi 30 minuti la fine dell'intervento. Questo suggerisce che nei soggetti si ha un recupero totale dalla condizione di stress.

È stata attuata anche un'analisi degli stessi parametri fisiologici durante le ore notturne successive all'intervento. Tale tipo di analisi è fondamentale in quanto si ritiene che i valori di HR e di HRV durante le ore notturne possano essere indicativi di patologia cardiovascolare nel caso in cui questi risultino alterati. I parametri cardiaci durante il sonno, infatti, variano a seconda della salute dell'individuo. Ad esempio, da un confronto tra HRV in soggetti giovani e soggetti anziani durante la fase non REM del sonno, nella quale generalmente il sistema cardiovascolare è più stabile, è emerso che i secondi avessero una frequenza cardiaca più veloce e valori di HF più bassi (Stein et al. 2012).

Un altro studio ha riportato come una corte di chirurghi sottoposti a turni nelle ore notturne riportasse indici di HRV nel dominio del tempo durante il sonno significativamente più alti rispetto ai soggetti impegnati solo in turni diurni. Inoltre, tali andamenti fisiologici erano correlati con maggiori punteggi nelle scale psicometriche che

indagavano lo stato di stress e ansia dell'individuo (Deng et, al. 2022). Sulla base della letteratura presente, sono stati confrontati i valori registrati nella notte precedente all'intervento e quelli presi come riferimento basale con quelli relativi alla notte post-intervento. Quello che è emerso è che né HR né HRV presentavano differenze significative tra le tre epoche in cui sono avvenute le registrazioni. Pertanto, la funzione autonoma cardiaca non presenta influenze da parte dello stress intraoperatorio, esperito dal soggetto durante la giornata, durante le ore notturne. I risultati emersi quindi non consentono di confermare quanto già presente in letteratura.

Confrontando invece i valori del cortisolo salivare al risveglio (CAR) tra la mattina presa come riferimento basale e la mattina pre-intervento con quella post-intervento, si può notare come i valori presentino un attenuamento. Si ricorda che il cortisolo è un ormone prodotto dall'asse HPA, e da ciò si potrebbe supporre che lo stress provocato dalla procedura chirurgica possa aver avuto un impatto nel lungo termine sulla funzione di tale asse nel gruppo di soggetti esaminato.

Tale disregolazione dell'asse HPA può avere conseguenze negative sulla salute degli individui, i quali possono andare incontro a sintomi psicologici di esaurimento e fatica, fino a manifestazioni fisiologiche, come malattie cardiache. Inoltre, una disregolazione nei livelli di cortisolo è spesso associata a malattie croniche, come la depressione e l'ansia (Fogelman et, al. 2018).

Le differenze nei valori di cortisolo tra le tre misurazioni effettuate nel presente studio non possono dipendere da altri fattori contingenti; infatti, le misurazioni prese come riferimento sono state effettuate durante due giornate lavorative consecutive, in modo tale da aumentare l'affidabilità della misurazione, inoltre erano simili anche i valori registrati nella giornata pre-chirurgica. Le differenze emerse non possono dipendere neanche da una variazione degli orari di risveglio nelle differenti giornate poiché i soggetti hanno

riportato orari di risveglio molto simili nelle diverse fasi di valutazione. Tuttavia, prima di ritenere che i valori riscontrati siano indicativi di un possibile quadro clinico è necessario attuare degli approfondimenti. Sarebbe, infatti, opportuno replicare le registrazioni di tale parametro fisiologico anche in ulteriori giornate successive all'intervento chirurgico, oltre a quella già effettuata. Nel caso in cui il recupero ai livelli basali sia eccessivamente lento, e pertanto si presentino valori del CAR smussati nel lungo termine e un mancato recupero degli stessi ai valori pre-intervento, sarebbe opportuno valutare un possibile intervento preventivo per i soggetti che risultano più vulnerabili allo stress al fine di evitare che in essi si sviluppino quadri clinici, come ad esempio la sindrome da burnout.

4.2 Associazione tra le caratteristiche psicobiologiche nella fase intraoperatoria

Come è emerso dall'analisi dei punteggi dei questionari psicometrici, i chirurghi senior hanno riportato livelli maggiori nelle dimensioni dell'affettività negativa della scala DS-14, nei sintomi depressivi e nell'ansia di tratto rispetto ai chirurghi esperti. I punteggi ad aver destato maggiore interesse sono stati quelli del test CES-D, il quale indaga lo stato depressivo del soggetto, in quanto nel gruppo dei chirurghi senior i punteggi erano quasi oltre il cut-off indicativo della depressione lieve.

Tali differenze tra i due gruppi nei punteggi ai test psicometrici potrebbero essere dovute a mansioni differenti a cui i soggetti vengono sottoposti. Generalmente, infatti, i chirurghi senior si interfacciano con numerosi fattori di stress in ambito lavorativo, che vanno oltre le classiche mansioni mediche. Con il procedere dell'esperienza i chirurghi hanno maggiori responsabilità, sia in ambito amministrativo ma anche, ad esempio, nel campo dell'insegnamento. Queste ulteriori mansioni possono comportare un ulteriore

sovraccarico lavorativo, il quale va ad influenzare anche la percezione soggettiva dello stato di stress e del benessere psicologico.

Oltre a questi aspetti, si sommano i numerosi anni di esperienza dei chirurghi senior, i quali li hanno resi maggiormente esposti, nel lungo termine, a eventi ripetuti di stress in ambito lavorativo rispetto ai chirurghi esperti. L'esposizione protratta a eventi stressanti può rendere l'individuo maggiormente sensibile a tali fenomeni e ciò potrebbe incidere sul benessere psicologico in questa classe di lavoratori.

Correlando tali punteggi con i valori delle variabili fisiologiche misurate durante la procedura chirurgica, è emersa una forte interdipendenza positiva. Questo tipo di correlazione, tuttavia, non si sono riscontrate quando i soggetti sono stati sottoposti a un tipo di stress differente rispetto a quello intraoperatorio, come ad esempio quello relativo alla fase 1 del protocollo sperimentale.

Inoltre, dall'analisi delle risposte cardiache autonome durante le due fasi di stress, sia sociale che intraoperatorio, non sono emerse correlazioni nelle due epoche, nonostante in entrambe le fasi i soggetti hanno mostrato risposte cardiache notevoli.

Pertanto, le differenze individuali riscontrate nei parametri fisiologici durante la procedura chirurgica potrebbero essere correlate alle caratteristiche psicologiche di ogni soggetto, ma anche essere tipiche del contesto medico-chirurgico.

4.3 Limiti dello studio e prospettive future

Il campione di chirurghi reclutato per il seguente studio presentava una variabilità nel tipo di occupazione; infatti, i 16 soggetti presi in considerazione erano implicati in diverse specializzazioni (chirurgia generale, vascolare, toracica e urologia). Tali differenze hanno portato ad avere un setting sperimentale diversificato, soprattutto durante l'ultima fase dello studio, ma ciò è risultato necessario al fine di includere un maggior numero di

soggetti e avere un campione più ampio. Le operazioni chirurgiche, durante le quali sono stati monitorati i soggetti, erano quindi di diversa natura e durata. Tuttavia, la registrazione e la successiva analisi delle variabili fisiologiche è stata standardizzata alle prime due ore di intervento chirurgico. Nonostante tali differenze, si è potuto constatare che le condizioni di lavoro in cui i chirurghi hanno lavorato erano simili tra loro. Con ciò ci si riferisce, ad esempio, alle caratteristiche strutturali della sala operatoria, considerando anche il numero di assistenti chirurgici presenti, la complessità della chirurgia e le probabilità di incorrere in complicanze durante la procedura.

Una seconda problematica che presenta lo studio è relativa al momento in cui si sono attuate le registrazioni del cortisolo durante le operazioni chirurgiche. Queste ultime, infatti, sono state programmate al mattino, intorno alle ore 09:00. Tale orario non è ottimale per le misurazioni dell'ormone in questione in quanto i suoi livelli seguono un particolare ritmo circadiano, che nell'uomo prevede un picco dopo il risveglio e un graduale decremento durante la prima parte della mattinata. Ciò potrebbe aver influito sulla reale reattività di cortisolo alle situazioni a cui i soggetti sono stati esposti. Si è infatti ipotizzato che questo possa essere stato il motivo per cui non sono emerse associazioni significative tra le caratteristiche psicometriche e reattività del cortisolo, mentre si è osservata un'associazione con le variabili cardiache autonome. Sarebbe quindi risultato più corretto effettuare le misurazioni di cortisolo salivare nelle ore pomeridiane, durante le quali i valori basali sono più bassi rispetto a quelli mattutini e quindi si potrebbero riscontrare risposte più ampie durante le situazioni avverse.

Inoltre, sarebbe opportuno ampliare lo studio in modo da includere un maggior numero di soggetti e ulteriori rilevazioni sia dei parametri fisiologici che delle misurazioni psicometriche. Infatti, hanno destato particolare interesse i valori di cortisolo nella mattina post-operatoria durante la quale si è mostrato un CAR ridotto rispetto ai valori

registrati in altre giornate. Questo aspetto potrebbe essere indicativo di un mancato recupero da parte del soggetto dalla situazione appena trascorsa, il quale può sfociare anche nella sindrome da burnout. Tuttavia, per arrivare a delle conclusioni più robuste sarebbe necessario effettuare dei prelievi di saliva in ulteriori giornate al fine di valutare se tale disregolazione persiste.

Per quanto concerne le analisi svolte sui punteggi dei questionari psicometrici, è emerso come queste possano essere correlate con le risposte fisiologiche durante la fase intraoperatoria. Tuttavia, per comprendere se tale relazione possa realmente esistere sarebbe opportuno ampliare il campione e individuare dei livelli ottimali delle risposte cardiache autonome e del cortisolo salivare in situazioni stressanti, come quella relativa alla sala operatoria. Tali ampliamenti potrebbero essere utili per mettere in atto dei programmi che aiutino il personale medico a gestire un forte carico di stress.

5. Conclusioni

Da quanto emerso nel presente studio, si può concludere che il contesto chirurgico può attivare nei chirurghi dei meccanismi fisiologici per fronteggiare delle situazioni stressanti, i quali sono risultati indipendenti dal livello di esperienza del medico e possono dipendere dalle caratteristiche psicologiche individuali. Inoltre, lo stress a cui il soggetto è sottoposto durante il periodo intraoperatorio potrebbe avere un impatto a lungo termine sul funzionamento dell'asse HPA. Si ricorda che una disregolazione persistente nel meccanismo soggiacente tale asse potrebbe incidere sul benessere fisico e psicologico del soggetto.

Sarebbe quindi necessario implementare questa tipologia di studi al fine di monitorare costantemente il reale stato di salute delle equipe mediche e, dove necessario intervenire per aiutare a gestire il carico di stress a cui sono quotidianamente sottoposti. Gli interventi devono essere mirati e finalizzati al benessere nel lungo termine, in modo da poter migliorare sia le prestazioni chirurgiche e la cura al paziente, ma anche il benessere fisico e psicologico degli operatori.

6. Bibliografia

- Al-Ruzzieh, M. A., & Ayaad, O. (2021). Work Stress, Coping Strategies, and Health-Related Quality of Life among Nurses at an International Specialized Cancer Center. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP*, 22(9), 2995.
- American Psychological Association. (2018). *APA Dictionary of Psychology. Coping Strategy*.
- Anton, N. E., Athanasiadis, D. I., Karipidis, T., Keen, A. Y., Karim, A., Cha, J., Walke, N., & Stefanidis, D. (2021). Surgeon stress negatively affects their non-technical skills in the operating room. *American journal of surgery*, 222(6), 1154–1157.
- Arora, S., Tierney, T., Sevdalis, N., Aggarwal, R., Nestel, D., Woloshynowych, M., ... & Kneebone, R. (2010). The Imperial Stress Assessment Tool (ISAT): a feasible, reliable and valid approach to measuring stress in the operating room. *World journal of surgery*, 34(8), 1756-1763.
- Awad, G., Pohl, R., Darius, S., Thielmann, B., Kuzmin, B., Slottosch, I., ... & Böckelmann, I. (2021). Evaluation of stress levels of trainee cardiac surgery residents during training interventions using physiological stress parameters. *International journal of environmental research and public health*, 18(22), 11953.

- Cohen, S., Kamarck, T., & Mermelstein, R. (1983). A global measure of perceived stress. *Journal of health and social behavior*, 385-396.
- Cygankiewicz, I., & Zareba, W. (2013). *Autonomic Nervous System: Chapter 31. Heart rate variability* (Vol. 117). Elsevier Inc. Chapters.
- Dedmon, M. M., O'Connell, B. P., Yawn, R. J., Kipper-Smith, A., Bennett, M. L., Haynes, D. S., & Rivas, A. (2019). Measuring mental stress during otologic surgery using heart rate variability analysis. *Otology & Neurotology*, 40(4), 529-534.
- Deng, S., Wang, Q., Fan, J., Yang, X., Mei, J., Lu, J., ... & Ding, F. (2022). Correlation of Circadian Rhythms of Heart Rate Variability Indices with Stress, Mood, and Sleep Status in Female Medical Workers with Night Shifts. *Nature and Science of Sleep*, 1769-1781.
- Denollet J. (2005). DS14: standard assessment of negative affectivity, social inhibition, and Type D personality. *Psychosomatic medicine*, 67(1), 89–97.
- Emanuel, F., Molino, M., Ghislieri, C., Ghini, R., Tortone, A., & Cortese, C. G. (2016). Dalla valutazione dello stress lavoro-correlato alla promozione del benessere organizzativo: Il caso di una azienda farmaceutica italiana.

- Ezenwaji, I. O., Eseadi, C., Okide, C. C., Nwosu, N. C., Ugwoke, S. C., Ololo, K. O., ... & Oboegbulem, A. I. (2019). Work-related stress, burnout, and related sociodemographic factors among nurses: Implications for administrators, research, and policy. *Medicine*, 98(3).
- Fogelman, N., & Canli, T. (2018). Early life stress and cortisol: A meta-analysis. *Hormones and Behavior*, 98, 63-76.
- Gaab, J., Rohleder, N., Nater, U. M., & Ehlert, U. (2005). Psychological determinants of the cortisol stress response: the role of anticipatory cognitive appraisal. *Psychoneuroendocrinology* 30(6), 599-610.
- Hamilton, J. L., & Alloy, L. B. (2016). Atypical reactivity of heart rate variability to stress and depression across development: Systematic review of the literature and directions for future research. *Clinical psychology review*, 50, 67–79.
- Ilić, I. M., Arandjelović, M. Ž., Jovanović, J. M., & Nešić, M. M. (2017). Relationships of work-related psychosocial risks, stress, individual factors and burnout-Questionnaire survey among emergency physicians and nurses. *Med Pr*, 68(2), 167-178.
- Joseph, D. N., & Whirledge, S. (2017). Stress and the HPA Axis: Balancing Homeostasis and Fertility. *International journal of molecular sciences*, 18(10), 2224.

- Kennedy-Metz, L. R., Dias, R. D., Stevens, R. H., Yule, S. J., & Zenati, M. A. (2021). Analysis of Mirrored Psychophysiological Change of Cardiac Surgery Team Members During Open Surgery. *Journal of surgical education*, 78(2), 622–629.
- Koolhaas, J. M., Bartolomucci, A., Buwalda, B., de Boer, S. F., Flügge, G., Korte, S. M., ... & Fuchs, E. (2011). Stress revisited: a critical evaluation of the stress concept. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 35(5), 1291-1301.
- Law, R., & Clow, A. (2020). Stress, the cortisol awakening response and cognitive function. *International review of neurobiology*, 150, 187-217.
- Malmberg, B., Persson, R., Flisberg, P., & Ørbaek, P. (2011). Heart rate variability changes in physicians working on night call. *International archives of occupational and environmental health*, 84(3), 293-301.
- Marrelli, M., Gentile, S., Palmieri, F., Paduano, F., & Tatullo, M. (2014). Correlation between Surgeon's experience, surgery complexity and the alteration of stress related physiological parameters. *PLoS One*, 9(11), e112444.
- Oyola, M. G., & Handa, R. J. (2017). Hypothalamic–pituitary–adrenal and hypothalamic–pituitary–gonadal axes: sex differences in regulation of stress responsivity. *stress*, 20(5), 476-494.

- Pulpulos, M. M., Baeken, C., & De Raedt, R. (2020). Cortisol response to stress: The role of expectancy and anticipatory stress regulation. *Hormones and behavior, 117*, 104587.
- Radloff, L. S. (1977). The CES-D scale: A self-report depression scale for research in the general population. *Applied psychological measurement, 1*(3), 385-401.
- Radloff, L. S. (1983). The community mental health assessment survey and the CES-D scale. *Epidemiologic community surveys, 66-79*.
- Reijmerink, I., van der Laan, M., & Cnossen, F. (2020). Heart rate variability as a measure of mental stress in surgery: a systematic review. *International archives of occupational and environmental health, 93*(7), 805-821.
- Rieger, A., Stoll, R., Kreuzfeld, S., Behrens, K., & Weippert, M. (2014). Heart rate and heart rate variability as indirect markers of surgeons' intraoperative stress. *International archives of occupational and environmental health, 87*(2), 165-174.
- Schneider, M., & Schwerdtfeger, A. (2020). Autonomic dysfunction in posttraumatic stress disorder indexed by heart rate variability: a meta-analysis. *Psychological medicine, 50*(12), 1937–1948.

- Schulz, A., & Vögele, C. (2015). Interoception and stress. *Frontiers in psychology*, 6, 993.
- Sica, C., Magni, C., Ghisi, M., Altoè, G., Sighinolfi, C., Chiri, L. R., & Franceschini, S. (2008). Coping Orientation to Problems Experienced-Nuova Versione Italiana (COPE-NVI): uno strumento per la misura degli stili di coping. *Psicoterapia cognitiva e comportamentale*, 14(1), 27.
- Spielberger, C. D. (1970). Manual for the state-trait anxiety inventory (Self-evaluation questionnaire). *Consulting Psychogysts Press*.
- Stein, P. K., & Pu, Y. (2012). Heart rate variability, sleep and sleep disorders. *Sleep medicine reviews*, 16(1), 47-66.
- Turner, A. I., Smyth, N., Hall, S. J., Torres, S. J., Hussein, M., Jayasinghe, S. U., ... & Clow, A. J. (2020). Psychological stress reactivity and future health and disease outcomes: A systematic review of prospective evidence. *Psychoneuroendocrinology*, 114, 104599.
- Wadsworth, M. E., Broderick, A. V., Loughlin-Presnal, J. E., Bendezu, J. J., Joos, C. M., Ahlkvist, J. A., Perzow, S., & McDonald, A. (2019). Co-activation of SAM and HPA responses to acute stress: A review of the literature and test of differential associations with preadolescents' internalizing and externalizing. *Developmental psychobiology*, 61(7), 1079–1093.