

6. Prophylaxe-Seminar des Kompetenznetzes Schlaganfall

Psychosomatik vaskulärer Risikofaktoren

CHARITÉ

UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN

PD Dr. Cora S. Weber

**6. Prophylaxe-Seminar des
Kompetenznetzes Schlaganfall**

Charité Berlin Mitte

Humboldt Graduate School

21.11.2015 - 11.30 - 12.10h

Psychosomatik vaskulärer Risikofaktoren

Bedeutung psychosozialer Faktoren für

- Entstehung
- Verlauf
- Therapie und Prävention

Schlaganfall

- Marshall et al, Lancet Neurol Dec 2015: Risiko in low- und middle-income countries erhöht
- Risiko ist in sozioökonomischen unteren Einkommensschichten innerhalb von high-income countries ebenfalls erhöht
- Outcome in diesen Gruppen ist ebenfalls schlechter
- Konventionelle Risikofaktoren sind dafür zu 50% verantwortlich

Lancet Neurol. 2015 Dec;14(12):1206-1218. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00200-8.

The effects of socioeconomic status on stroke risk and outcomes.

Marshall IJ¹, Wang Y², Crichton S³, McKevitt C², Rudd AG², Wolfe CD².

Schlaganfall

- Konventionelle Risikofaktoren:
- Hypertonie
- Fettstoffwechselstörungen / Hyperlipidämie
- Rauchen
- Exzessiver Alkoholabusus
- Adipositas
- Bewegungsmangel

Lancet Neurol. 2015 Dec;14(12):1206-1218. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00200-8.

The effects of socioeconomic status on stroke risk and outcomes.

Marshall IJ¹, Wang Y², Crichton S³, McKevitt C², Rudd AG², Wolfe CD².

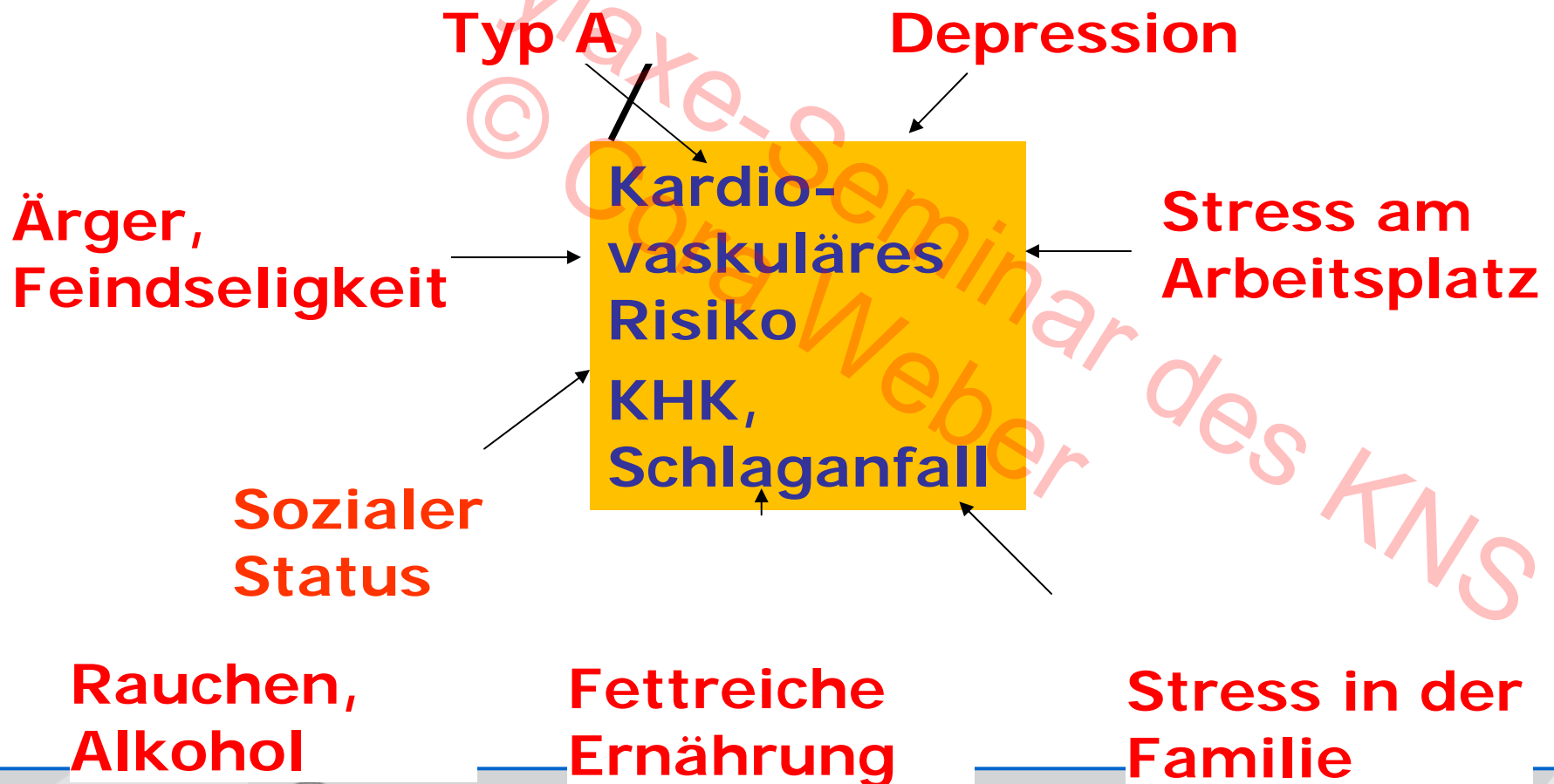
Sterbefälle insgesamt 2009 nach den 10 häufigsten Todesursachen (ICD-10) (Stat. Bundesamt)

ICD-10	Todesursache	Gestorbene	
		Anzahl	Anteil in %
I25	Chronische ischämische Herzkrankheit	73 899	8,6
I21	Akuter Myokardinfarkt	56 226	6,6
I50	Herzinsuffizienz	48 954	5,7
C34	Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge	42 221	4,9
I64	Schlaganfall, nicht als Blutung oder Infarkt bezeichnet	25 425	3,0
J44	Sonstige chronische obstruktive Lungenkrankheit	25 216	3,0
J18	Pneumonie, Erreger nicht näher bezeichnet	21 029	2,5
I11	Hypertensive Herzkrankheit	19 771	2,3
C18	Bösartige Neubildung des Dickdarmes	17 501	2,0
C50	Bösartige Neubildung der Brustdrüse (Mamma)	17 197	2,0

Todesursachenstatistik 2009 (Statist. Bundesamt)

Todesursache	♂	♀
Nummer 1	KHK	KHK
Nummer 2	Myokardinfarkt	Herzinsuffizienz
Nummer 3	Bronchial-/Lu-Krebs	Myokardinfarkt
Nummer 4	Herzinsuffizienz	Brustkrebs
Nummer 5	COPD	Schlaganfall
Nummer 6	Prostata-Ca	Hypertensive Herzkrankheit
Nummer 7	Pneumonie	Bronchial-/Lu-Ca

Psychosoziale Risikofaktoren



Typ A – „Managerkrankheit“

- Rosenman & Friedman, 1959
 - Streben nach Anerkennung
 - Wettbewerbsorientierung, Ehrgeiz
 - Hast, Reizbarkeit, Aggressivität
- 1981 Anerkennung als eigenständiger Risikofaktor der KHK
(National Heart, Lung and Blood Institute, USA)
- Durch Metaanalyse jedoch nicht bestätigt
(prospektive Studien 1966-1998 zu Typ A und KHK)

Int J Cardiol. 2001 Jul;79(2-3):245-51.

Meta-analyses of prospective studies on coronary heart disease, type A personality, and hostility.

Myrtek M¹.

Ärger, Feindseligkeit, Aggression

- Verbunden mit Sympathikus-Aktivierung
- Erhöhen das Risiko für
 - Neuauftreten KHK
 - schlechtere Prognose der KHK
 - HR 1.2

Chida & Steptoe, JACC 53(11) 2009:936-46, Metaanalyse

Journal of the American College of Cardiology
© 2009 by the American College of Cardiology Foundation
Published by Elsevier Inc.

Vol. 53, No. 11, 2009
ISSN 0735-1097/09/\$36.00
doi:10.1016/j.jacc.2008.11.044

Psychological Factors and CAD

The Association of Anger and Hostility With Future Coronary Heart Disease

A Meta-Analytic Review of Prospective Evidence

Yoichi Chida, MD, PHD, Andrew Steptoe, DPHIL

London, United Kingdom

Ärger, Feindseligkeit, Aggression

- Zusammenhang mit KHK in prospektiven Studien
- 25 Studien an initial Gesunden und 19 Studien an KHK-Patienten
- Ärger und Feindseligkeit
 - mit erhöhter Rate von kardiovaskulären Ereignissen (KHK) assoziiert (HR 1.19; 95% CI 1.05-1.35; p=0.008)
 - mit schlechterer Prognose bei bestehender KHK (HR 1.24; 95% CI 1.08-1.42; p=0.002) assoziiert
- Effekt größer bei Männern als bei Frauen
- Gender effect – „male depression“

Chida & Steptoe, JACC 53(11) 2009:936-46, Metaanalyse

Ärger als psychologischer Risikofaktor

- Gereiztheit mit höheren Norepinephrin- und diastolischen Blutdruck-Werten assoziiert

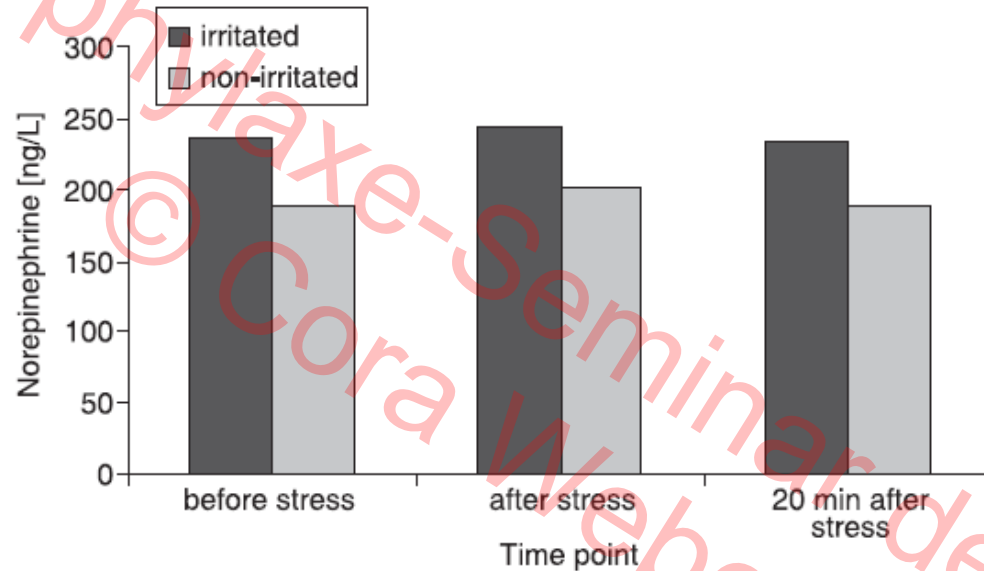


Fig. 1. Norepinephrine levels before, after, and 20 minutes after stress compared between irritated and non-irritated subjects. Repeated measures ANOVA revealed a significant group effect ($F[1, 53] = 4.628$; $p = 0.036$) referring to higher NE levels in the irritated subjects, confirmed by significant differences at individual time points (t -test, $p = 0.031$; $p = 0.067$; $p = 0.047$, respectively).

Depression

- 2020 wird Krankheitslast weltweit durch KHK und Depression dominiert (WHO)
- Depressive Anpassungsstörung bei 15-20% der KHK Patienten
- Major Depression:
 - 17-27% der Infarkt-Patienten
 - 20% der ambulanten KHK-Patienten

Depression und Schlaganfall

- Bevölkerungsbasierte prospektive Kohortenstudie
- Zusammenhang von Major Depressive Disorder, emotionalem Distress und Schlaganfall-Inzidenz
- N=20.627, 41-80 J, UK
- 8,5 J FU, 595 inzidente Schlaganfälle
- **Mehr emotionaler Distress assoziiert mit erhöhtem Schlaganfallrisiko** (Adjustierung für Alter, Geschlecht, Rauchen, SBP, Cholesterin, Adipositas, KHK/MI, DM, SES, HTN, Familienanamnese, Antidepressiva)
- Lineare Dosis-Wirkungsbeziehung
- Assoziation konsistent für Männer und Frauen
- Für Major Depression keine Assoziation

[Neurology](#). 2008 Mar 4;70(10):788-94. doi: 10.1212/01.wnl.0000304109.18563.81.

Psychological distress, major depressive disorder, and risk of stroke.

Surtees PG¹, Wainwright NW, Luben RN, Wareham NJ, Bingham SA, Khaw KT.

Depression: Schlaganfall-Inzidenz bei Frauen

- Zusammenhang bei KHK, aber bei Schlaganfall nur moderat
- 80.574 Frauen, 54-79 J, Inzidenz 2000-2006
- Depressive Symptome 1992, 1996, 2000 erhoben
- Antidepressive Medikation ab 1996, ärztliche Diagnose Depression ab 2000 erhoben
- 6 J FU, 1033 Schlaganfälle
- Schlaganfall-Risiko bei Depression erhöht (HR 1.29, 95%CI 1.13-1.48), multivariat adjustiert
- Bei Antidepressiva-Einnahme HR 1.39
- Bei aktueller Depression: HR 1.41 (1.18-1.67)

Stroke. 2011 Oct;42(10):2770-5. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.617043. Epub 2011 Aug 11.

Depression and incident stroke in women.

Pan A¹, Okereke OI, Sun Q, Logroscino G, Manson JE, Willett WC, Ascherio A, Hu FB, Rexrode KM.

Seifert et al, 2012, Plos One

- Frage: Einfluss von depressiven Symptomen auf Schlaganfallinzidenz nach Alter und Geschlecht
- Prospektive Kohortenstudie
- N=3852, >55 J, Inzidenz ischäm. Schlaganfall, 6 J FU
- 156 Events, 24 bei < 65J, 132 bei >65 J
- HR 2.84 (CI 1.11-7.29) <65 J mit depressiven Symptomen
- Risiko bei Frauen erhöht (HR 1.62; 1.02-2.57), nicht bei Männern
- **Fazit: Stroke-Risiko ist bei depressiven Frauen <65 J erhöht**

PLoS One. 2012;7(11):e50803. doi: 10.1371/journal.pone.0050803. Epub 2012 Nov 30.

Depressive symptoms and the risk of ischemic stroke in the elderly--influence of age and sex.

Seifert CL¹, Poppert H, Sander D, Feurer R, Etgen T, Ander KH, Pürner K, Brönner M, Sepp D, Kehl V, Förstl H, Bickel H.

Jüngere depressive Frauen = erhöhtes Risiko

Table 3. Multivariate Cox-PH Model for the Risk of Stroke in Subjects With and Without Depression (GDS ≥ 5)/Antidepressant Medication, Adjusted for Known Risk Factors*.

	Age <65				Age ≥ 65				All			
	Events/N	HR	95% CI	P-value (Wald)	Events/N	HR	95% CI	P-value (Wald)	Events/N	HR	95% CI	P-value (Wald)
GDS ≥ 5	24/1609	3.23	1.19 to 8.81	0.022	131/2110	1.09	0.70 to 1.69	0.715	155/3727	1.20	0.80 to 1.79	0.380
Antidepressant	24/1609	1.67	0.38 to 7.34	0.498	131/2110	0.89	0.47 to 1.68	0.712	155/3727	0.94	0.52 to 1.68	0.826
GDS ≥ 5 or antidepressant	24/1609	2.84	1.11 to 7.29	0.030	131/2110	1.20	0.80 to 1.79	0.380	155/3727	1.30	0.90 to 1.89	0.158

*Adjusted for age, sex, BMI, smoking, hypertension, diabetes, hyperlipidemia, previous myocardial infarction, previous TIA, previous stroke, history of atrial fibrillation, and physical activity.
HR, hazard ratio.
doi:10.1371/journal.pone.0050803.t003

Table 4. Sex-dependent multivariate Cox-PH Model for the Risk of Stroke in Subjects With and Without Depression (GDS ≥ 5)/Antidepressant Medication, Adjusted for Age.

	Women				Men			
	Events/N	HR	95% CI	P-value (Wald)	Events/N	HR	95% CI	P-value (Wald)
GDS ≥ 5	84/2264	1.37	0.83 to 2.28	0.220	72/1587	1.35	0.72 to 2.50	0.350
Antidepressant	84/2264	1.19	0.62 to 2.31	0.599	72/1587	0.97	0.31 to 3.09	0.963
GDS ≥ 5 or antidepressant	84/2264	1.75	1.11 to 2.75	0.015	72/1587	1.10	0.59 to 2.05	0.755

doi:10.1371/journal.pone.0050803.t004

Depression als Risikofaktor

- Unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung der KHK
 - 2,7-faches Risiko bei klinischer Depression
 - 1,5-faches Risiko bei depressiven Symptomen
(Rugulies 2002 Am J Prev Med 23(1):51-61)
- Schlechtere Prognose
 - Depressive haben 2-faches Mortalitätsrisiko 2 J nach initialer KHK-Diagnose (Barth et al., Psychosom Med, 2004)

Depression als Risikofaktor für KHK

- erhöht das Risiko für das Entstehen einer KHK bei initial Gesunden um **Faktor 1,64** (alle Studien)
 - Faktor 1,49 bei depressiven Symptomen
 - Faktor 2,69 bei klinischer Depression

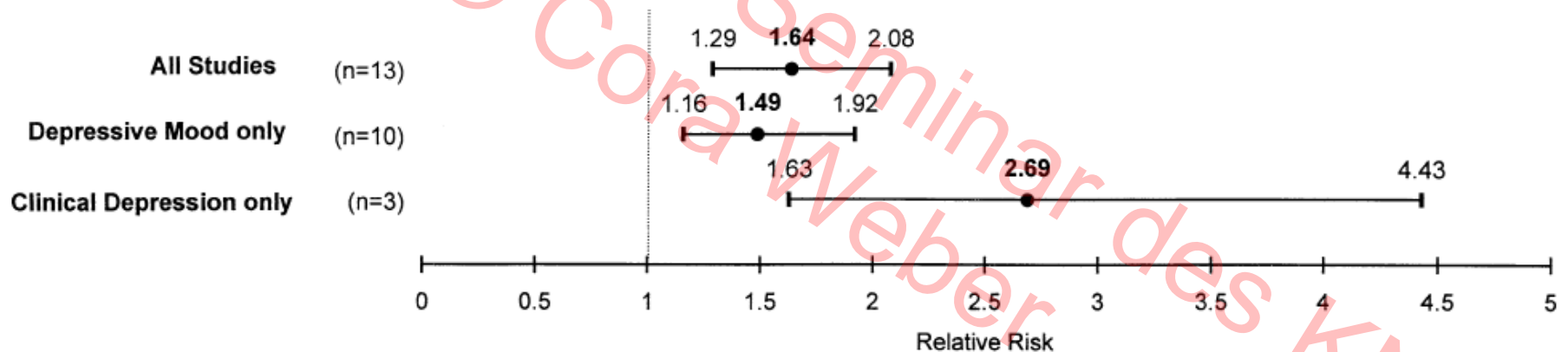


Figure 2. Individual and overall relative risks (most-adjusted) for coronary heart disease in depressed subjects

Psychische Folgen Schlaganfall/MI

- Depressive Dekompensation
 - Reale Todesdrohung (Angst)
 - Alltags-, Arbeitsfähigkeit bedroht
 - Verunsicherung, Selbstwertkrise
- Verleugnungsneigung
 - als Bewältigungsmechanismus kurzfristig sinnvoll
 - langfristig Behinderung der Krankheitsverarbeitung und Verhinderung adäquater Therapie
 - Folgen:
 - reduzierte Lebensqualität und Therapieadhärenz
 - stärkere Symptombildung
 - vorzeitige Berentung

Schlafdauer und Schlaganfallrisiko

- Leng et al, Neurology, 2015
- Prospektive Studie, n=9.692, 42-81 J, GB
- Schlafdauer 1998-2000 u 2002-2004
- Alle Schlaganfälle bis 2009
- Nach FU 9.5 J 346 Schlaganfälle (cases)
- Lange Schlafdauer mit höherem Schlaganfallrisiko assoziiert (HR 1.46; 95% CI 1.08-1.98), nach Adjustierung für alle Kovariaten
- HR 1.15 (CI 1.07-1.24; ns) vs 1.45 (1.30, 1.62) für kurze vs lange Schlafdauer (pooled HRs)
- Schlafstörungen als depressives Symptom

Neurology. 2015 Mar 17;84(11):1072-9. doi: 10.1212/WNL.0000000000001371. Epub 2015 Feb 25.

Sleep duration and risk of fatal and nonfatal stroke: a prospective study and meta-analysis.

Leng Y¹, Cappuccio FP², Wainwright NW², Surtees PG², Luben R², Brayne C², Khaw KT².

Schlafdauer und Schlaganfallrisiko

- Metaanalyse bestätigt: Sowohl lange wie auch kurze Schlafdauer assoziiert mit erhöhtem Schlaganfall-Risiko (Ge & Guo 2015)
- Kohortenstudien: Short sleep HR 1.13 (CI 1.02-1.25) für erhöhtes Schlaganfallrisiko
- Long sleep HR 1.40 (CI 1.16-1.64)
- Cross-sectional studies:
- Kurze Schlafdauer: OR 1.71 (1.39-2.02)
- Langer Schlaf: OR 2.12 (1.51-2.73)

Int J Stroke. 2015 Feb;10(2):177-84. doi: 10.1111/ijvs.12398. Epub 2014 Nov 3.

Short and long sleep durations are both associated with increased risk of stroke: a meta-analysis of observational studies.

Ge B¹, Guo X.

Sense of Coherence und Schlaganfall-Risiko

- Sense of Coherence (SOC): Kohärenz, Stimmigkeit, Selbstbewusstsein (Antonovsky)
- Marker für Stressadaptivität, Resilienz
- Zusammenhang mit negativen Lebensereignissen
- N=20.629, 41-80 J, prospektive Studie, UK
- 7.1 J FU: 452 fatal or nonfatal stroke
- **Starker SOC assoziiert mit niedrigerer Schlaganfall-Inzidenz** (0.76, 95%CI 0.60-0.96) nach Adjustierung für Alter, Geschlecht, MI, DM, HTN, +FA, Nikotin, SBP, BMI, SES, Feindseligkeit und Depression)
- **H: Stressadaptivität schützt vor Schlaganfall**

Stroke. 2007 May;38(5):1447-53. Epub 2007 Mar 15.

Adaptation to social adversity is associated with stroke incidence: evidence from the EPIC-Norfolk prospective cohort study.

Surtees PG¹, Wainwright NW, Luben RL, Wareham NJ, Bingham SA, Khaw KT.

Typ D – distressed personality

- Negative Affektivität
 - „*Ich fühle mich oft unglücklich.*“
- Soziale Inhibition
 - „*Ich bin eine verschlossene Person.*“
- 4-fach erhöhtes Mortalitätsrisiko (Denollet et al., Lancet 1996)
- Analyse aller Studien: 3-fach erhöhtes Risiko für
 - Infarkt, Tod, Revaskularisierung
 - psychische Störungen(Denollet et al., Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2010)

Angst

- Häufiges Symptom bei KHK: 24-31%
- Adäquate affektive Reaktion auf existentielle Bedrohung
- Langzeitfolgen jedoch negativ
 - Mehr körperliche Symptome
 - Mehr funktionelle Einschränkungen
 - Schlechtere Lebensqualität

Generalisierte Angststörung (GAD)

- 1015 Patienten mit stabiler KHK, Follow-Up 5,6 Jahre
- **62% höheres Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse**
- Nach Adjustierung für potentielle Confounder (Schwere der KHK, Lebensstil, biolog. Mediatoren)

ORIGINAL ARTICLE

Scared to Death? Generalized Anxiety Disorder and Cardiovascular Events in Patients With Stable Coronary Heart Disease

The Heart and Soul Study

Elisabeth J. Martens, PhD; Peter de Jonge, PhD; Beeya Na, MPH; Beth E. Cohen, MD, MAS;
Heather Lett, PhD; Mary A. Whooley, MD

Arch Gen Psychiatry. 2010;67(7):750-758

Angst

- Metaanalyse 1980-2009
- Angst, Panik, posttraumat. Stress, Phobie
- Endpunkte kardiovask. Mortalität, MI, kardiovask. Ereignisse
- 20 prospektive Studien, FU 11.2 J
- Unabhängiger Risikofaktor
 - für Entstehung (HR 1.26, 95%CI 1.15-1.38) und
 - kardiale Mortalität (HR 1.48; 95%CI 0.85-2.40)

Anxiety and Risk of Incident Coronary Heart Disease

A Meta-Analysis

Annelieke M. Roest, MSc,* Elisabeth J. Martens, PhD,* Peter de Jonge, PhD,*† Johan Denollet, PhD*
Tilburg and Groningen, the Netherlands

Akuter emotionaler Stress

- Trigger akuter kardialer Ereignisse
- bei ♀ häufigster, bei ♂ zweithäuf.
Infarktauslöser
- Katastrophen (Atomreaktorunfall, Erdbeben,
Verlust eines Kindes) Culic et al 2005: Metaanalysis of possible external triggers of acute myocardial infarction. Int J Cardiol 99: 1-8

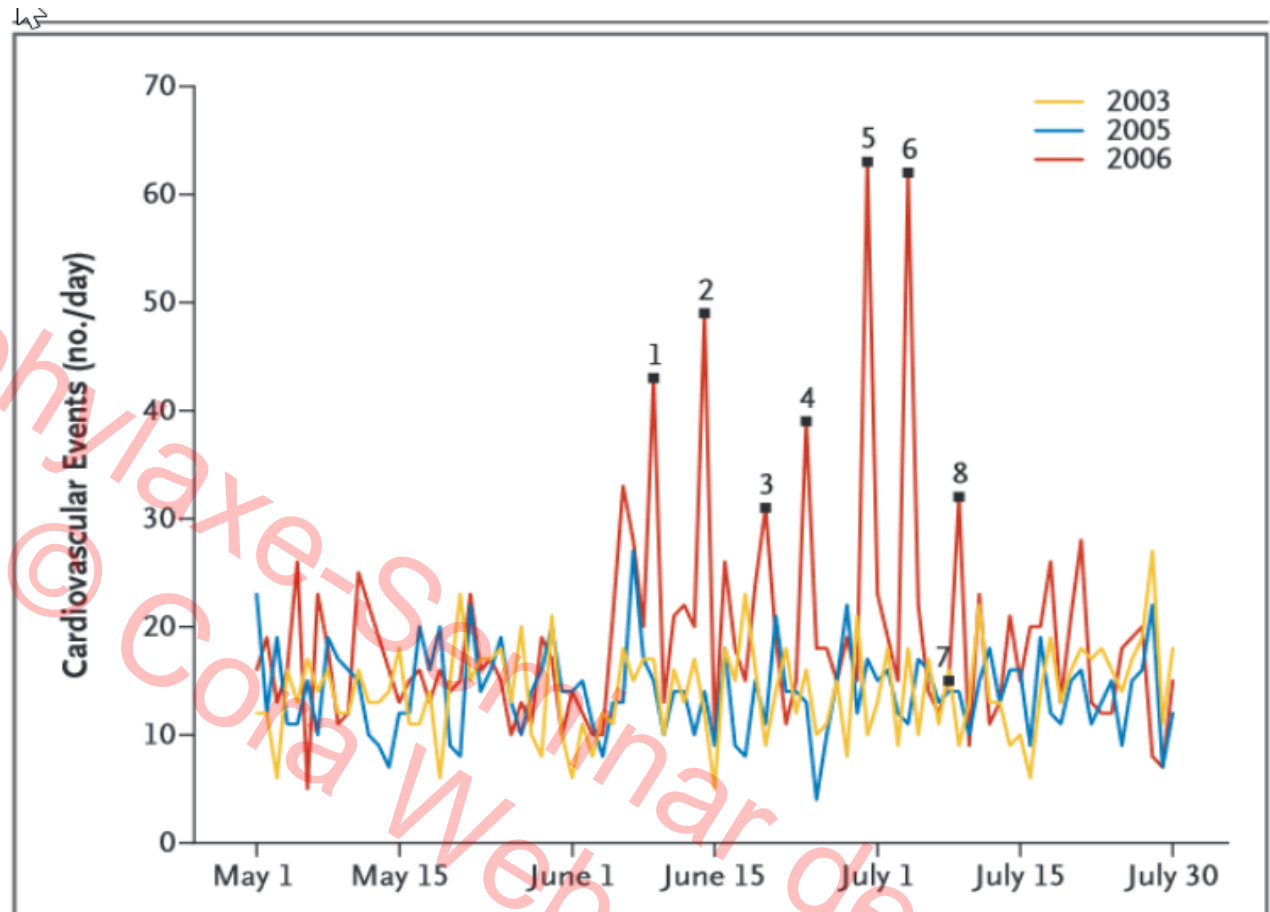


Figure 1. Daily Cardiovascular Events in the Study Population from May 1 to July 31 in 2003, 2005, and 2006.

Figure 1. Daily Cardiovascular Events in the Study Population from May 1 to July 31 in 2003, 2005, and 2006.

The FIFA World Cup 2006 in Germany started on June 9, 2006, and ended on July 9, 2006. The 2006 World Cup matches with German participation are indicated by numbers 1 through 7: match 1, Germany versus Costa Rica; match 2, Germany versus Poland; match 3, Germany versus Ecuador; match 4, Germany versus Sweden; match 5, Germany versus Argentina; match 6, Germany versus Italy; and match 7, Germany versus Portugal (for third-place standing). Match 8 was the final match, Italy versus France.

Wilbert-Lampen et al

FIFA World Cup June 9 – July 9, 2006

- Zusammenhang von emotionalem Stress und Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse
- München und Umgebung, Notarzteinsätze
- 4279 akute kardiovaskuläre Ereignisse
- Inzidenz bei Beteiligung der deutschen Mannschaft 2.66 x höher als bei anderen Spielen (95% CI 2.33-3.04;p<.001)
- Männer: 3.26 x höhere Inzidenz (95% CI 2.78-3,84;p<.001)
- Frauen: 1.82 x höhere Inzidenz (95% CI 1.44-2.31;p<.001)
- Bei den koronaren Ereignissen: 47% KHK-Patienten versus 29% Anteil KHK-Patienten in Kontrollzeiträumen
- STEMI 2.5x häufiger; NSTEMI bzw. instabile AP 2.6 x häufiger
- Ernste kardiale Arrhythmien 3 x häufiger

THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Cardiovascular Events during World Cup Soccer

Ute Wilbert-Lampen, M.D., David Leistner, M.D., Sonja Greven, M.S., Tilmann Pohl, M.D., Sebastian Sper, Christoph Völker, Denise Güthlin, Andrea Plasse, Andreas Knez, M.D., Helmut Küchenhoff, Ph.D., and Gerhard Steinbeck, M.D.

Schlaganfall: Akute Trigger

- Krankenhaus-basierte Querschnittsstudie
- N=290, bei 44.2% positive Anamnese für akute Auslöser
- Psychologischer Stress: 17.6% (negative Ereignisse, negativer Affekt u.a.)
- Akuter Alkoholabusus (11%)
- Akute Infektionen (8%)
- Jüngeres Alter (<60J) und Schlaganfall-Ausmaß waren mit der Präsenz von Triggerfaktoren assoziiert

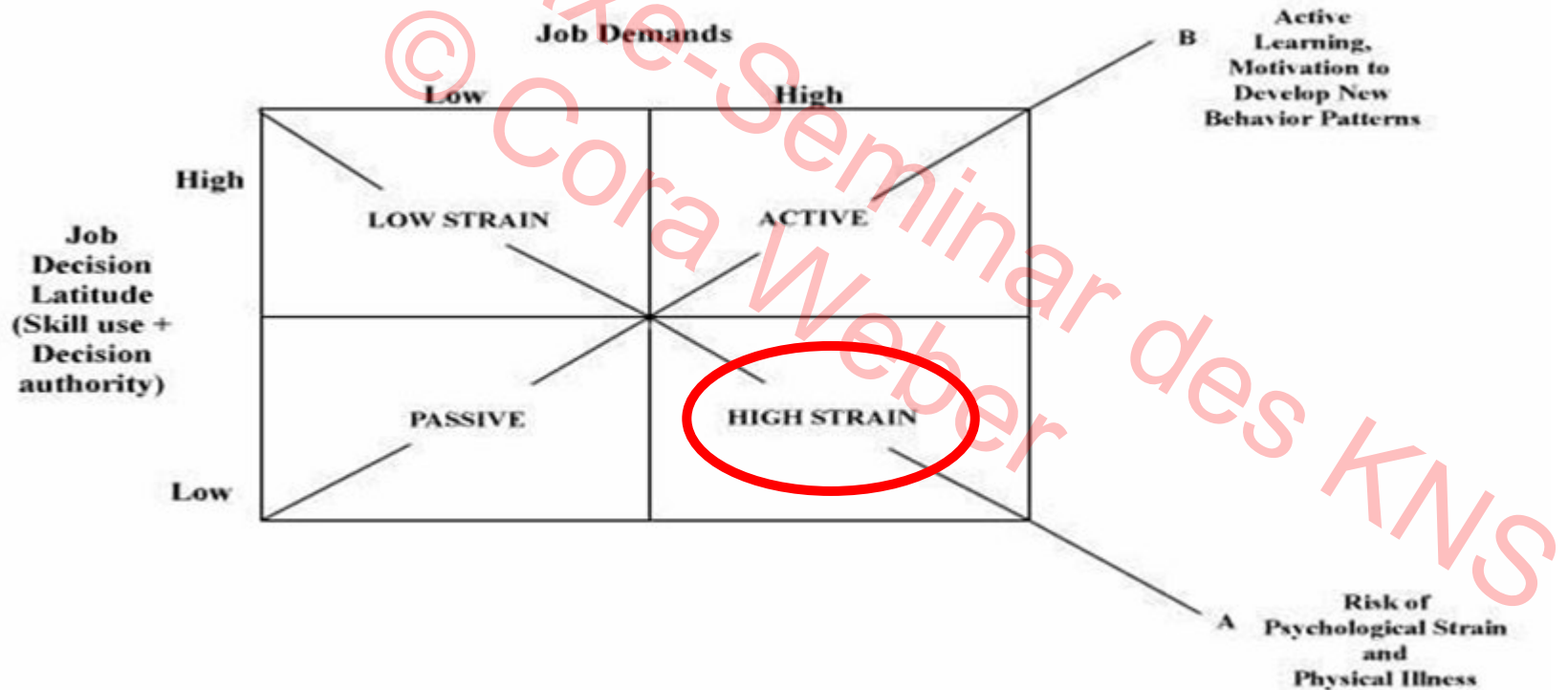
J Stroke Cerebrovasc Dis. 2015 Feb;24(2):337-47. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.08.033. Epub 2014 Nov 22.

Prevalence of triggering factors in acute stroke: hospital-based observational cross-sectional study.

Sharma A¹, Prasad K², Padma MV², Tripathi M², Bhatia R², Singh MB², Sharma A³.

Stress am Arbeitsplatz

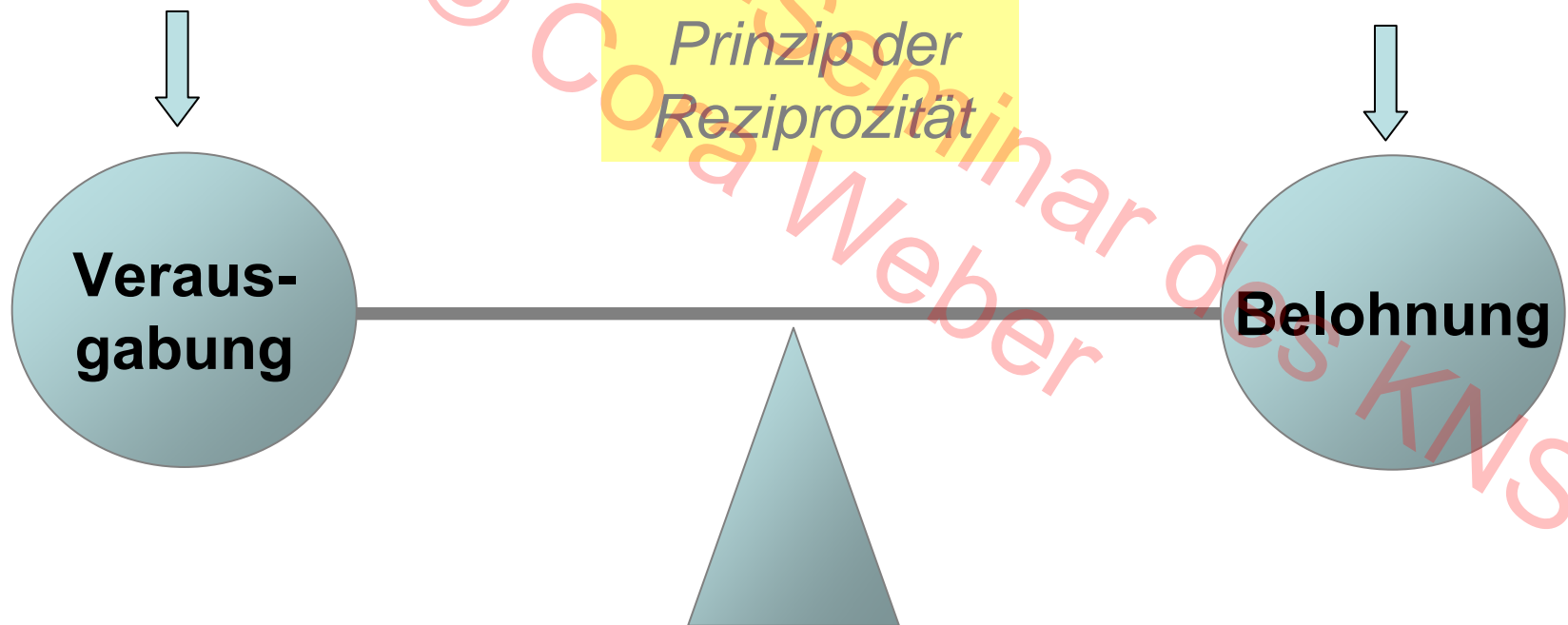
- Anforderungs-Kontroll-Modell: Hohe psychologische Anforderungen bei geringen individuellen Kontrollmöglichkeiten (Karasek, 1979)



Modell der beruflichen Gratifikationskrise: Verhältnis von Verausgabung und Gratifikation (Siegrist 1996)

- Anforderungen
- Verpflichtungen

- Lohn, Gehalt
- Wertschätzung
- Aufstiegsmöglichkeiten,
Arbeitsplatzsicherheit



Stress am Arbeitsplatz

- Bei Männern:
 - 1,5-fach erhöhtes KHK-Risiko
 - Einflussfaktoren:
 - Hohe Anforderungen
 - Mangelnde Unterstützung
 - Belastung bei fehlender Unterstützung
- (Elker et al., 2010, Metaanalyse)
- Weitere Faktoren:
 - Ungerechtigkeit
 - Job-Unsicherheit

Stress am Arbeitsplatz

- Einflussfaktoren:
 - Hohe Anforderungen
 - Mangelnde Unterstützung
 - Belastung bei fehlender Unterstützung(Elker et al., 2010, Metaanalyse)
- Weitere Faktoren:
 - Ungerechtigkeit
 - Job-Unsicherheit

Neurology. 2015 Nov 10;85(19):1648-54. doi: 10.1212/WNL.0000000000002098. Epub 2015 Oct 14.

Association between job strain and risk of incident stroke: A meta-analysis.

Huang Y¹, Xu S¹, Hua J¹, Zhu D¹, Liu C¹, Hu Y¹, Liu T², Xu D².

Beruflicher Stress und Schlaganfallrisiko

- Metaanalyse, Adjusted relative risk (RR)
- 6 prospektive Kohortenstudien, n=138.782
- Hoher beruflicher Stress vs niedriger beruflicher Stress assoziiert mit erhöhtem Schlaganfallrisiko (RR 1.22, 95% CI 1.01-1.47)
- Ischemic stroke: RR 1.58, 95% CI 1.12-2.23
- Frauen: RR 1.33, 95% CI 1.04-1.69 vs Männer RR 1.26, 95% CI 0.69-2.27
- **Frauen besonders sensibel für Jobstress**

Neurology. 2015 Nov 10;85(19):1648-54. doi: 10.1212/WNL.0000000000002098. Epub 2015 Oct 14.

Association between job strain and risk of incident stroke: A meta-analysis.

Huang Y¹, Xu S¹, Hua J¹, Zhu D¹, Liu C¹, Hu Y¹, Liu T², Xu D².

Stress in der Partnerschaft

- Drogen, Alkohol, psychische Erkrankung
- Bei Frauen:
- 3-fach erhöhtes Risiko für rezidivierende kardiovaskuläre Ereignisse (Infarkt, Herztod, Revaskularisierung)
- Arbeitsstress: 1,6-fach erhöhtes Risiko
(Orth-Gomér et al. 2000, JAMA 284(23):3008-14)

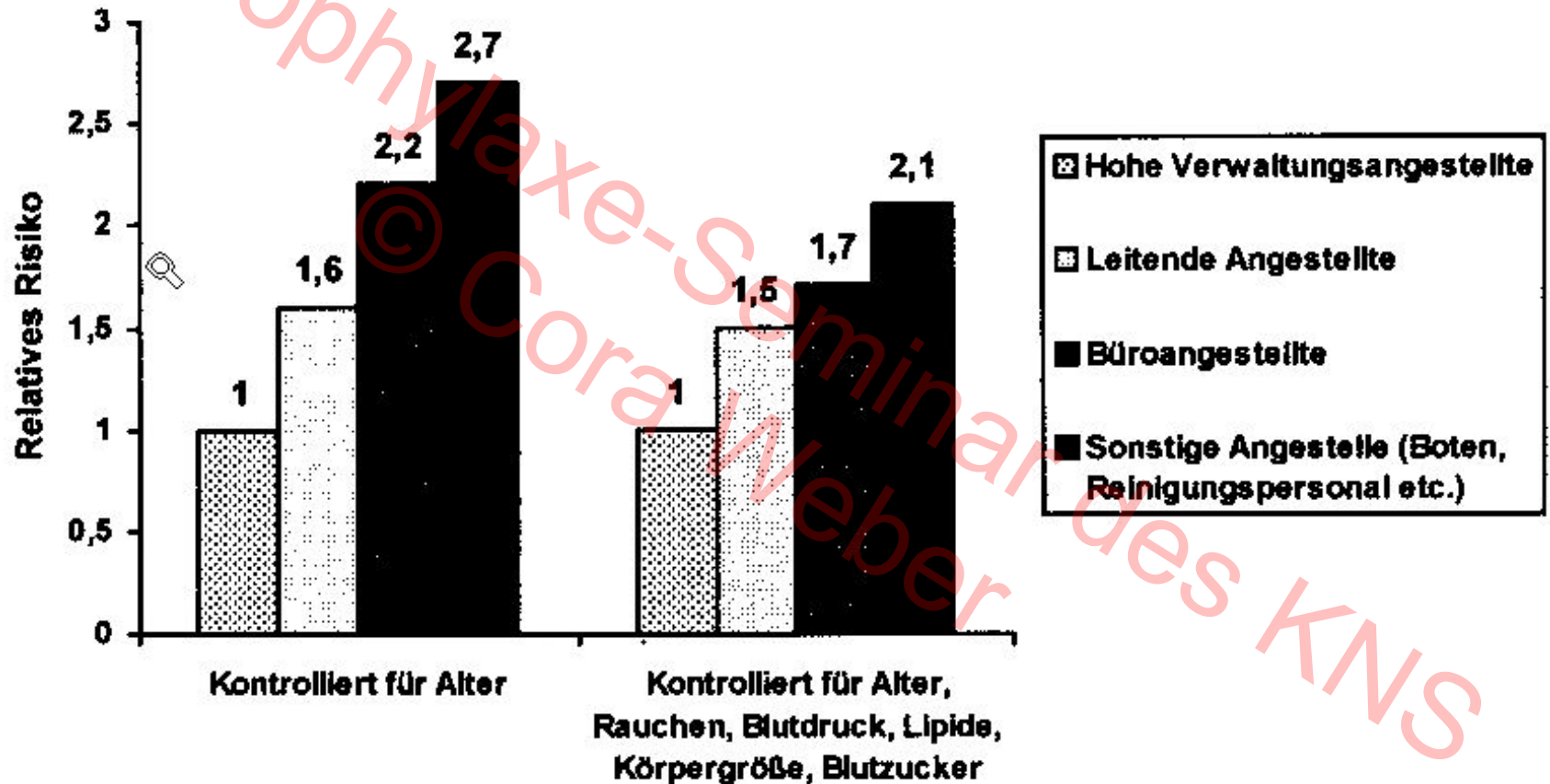
Sozio-ökonomischer Status

- Whitehall-Study: 17.530 Verwaltungsangestellte
- Inverse Beziehung von beruflichem Status und KHK-Mortalität
- Niedrigste vs. höchste Einkommensklasse:
 - 3,6-fach erhöhtes KHK-Mortalitätsrisiko
 - kleiner, schwerer, rauchen mehr, weniger Sport
 - höherer Blutdruck und Plasmaglukose

(Marmot et al, Lancet 1978, 1(8071):949–954)

Relatives Risiko für koronare Mortalität ♂ in Abhängigkeit vom beruflichen Status

(Marmot et al, Lancet 1984,8384:1003-6)



Sozio-ökonomischer Status

- Niedriger Bildungsstatus
- Niedriges Einkommen
- Niedriger beruflicher Status
- Ärmliche Wohngegend

Soziale Deprivation



- Erhöhen KHK-Inzidenz, –Mortalität und Gesamtmortalität bis auf das 3-fache
- Clusterbildung der Risikofaktoren

Sozioökonomischer Status und Schlaganfall

- 2005: 16 Millionen Schlaganfälle weltweit
- 5.7 Millionen Schlaganfall-assoziierte Todesfälle
- 87% der Schlaganfall-assoziierten Todesfälle in low- und middle-income countries
- 2015 geschätzte 18 Millionen Schlaganfälle (Erstereignisse), 2030: 23 Millionen
- Mortalität in unteren und mittleren Einkommensländern steigt überproportional stärker

Socioeconomic Status and Stroke An Updated Review

Juliet Addo, PhD; Luis Ayerbe, MD; Keerthi M. Mohan, MRCP; Siobhan Crichton, MSc;
Anita Sheldenkar, MSc; Ruoling Chen, PhD; Charles D.A. Wolfe, FFPH; Christopher McKeivitt, PhD

Schlaganfall-Inzidenz und –Mortalität in low und middle income (LMIC) vs high income countries (HIC) höher

Addo et al Socioeconomic Status and Stroke

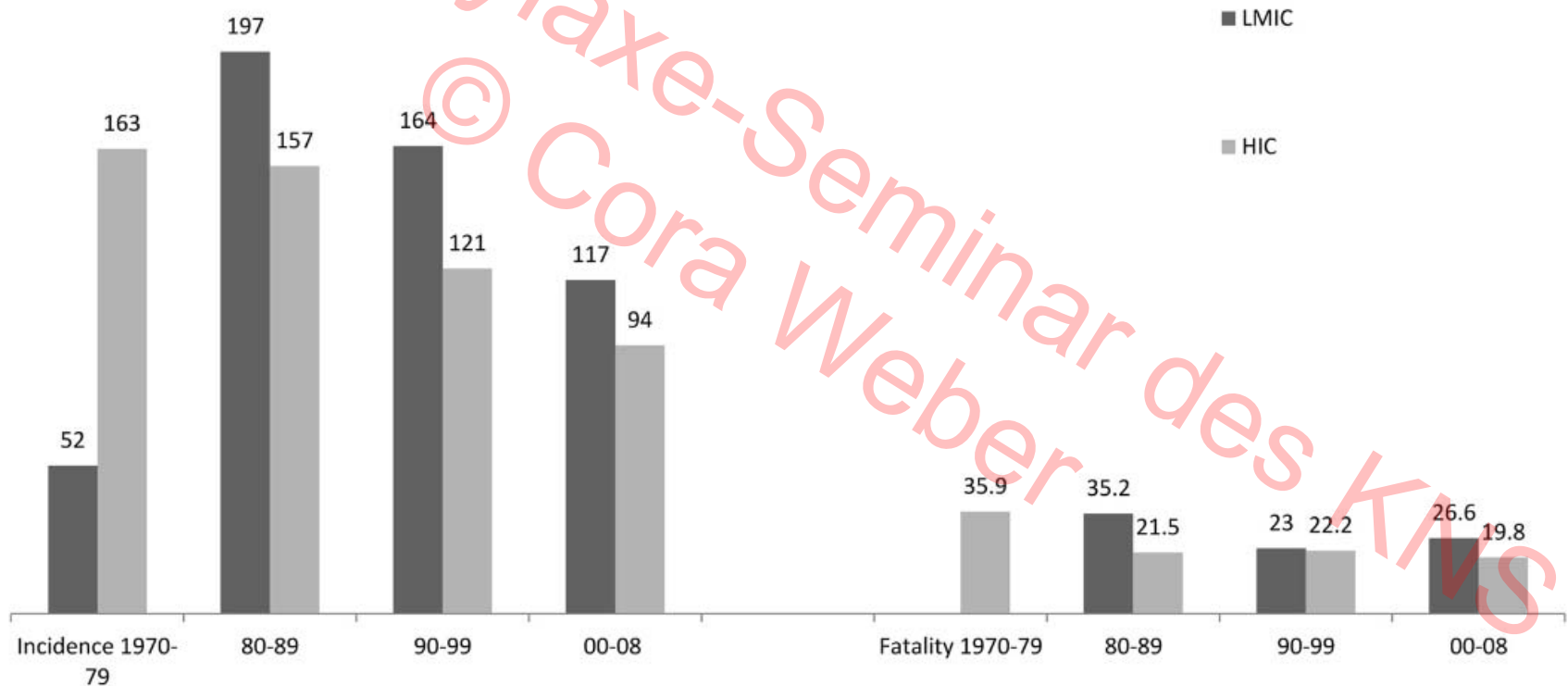


Figure. Variation in Incidence (cases/100 000 person-years) and early case fatality (%).⁹

Psychologischer Distress und Schlaganfall

- Frage: Erhöht psychosozialer Distress das Mortalitätsrisiko bei Schlaganfall oder KHK?
- N=66.500, Alter ≥ 35 J, Health Survey GB 1994-2004, ohne (initial) KHK oder Krebs
- Median Follow-up 7.9 J
- SES nach occupational class
- Psychologischer Disstress: 12-item General Health Questionnaire (GHQ-12)

Low Socioeconomic Status and Psychological Distress as Synergistic Predictors of Mortality From Stroke and Coronary Heart Disease

ANTONIO IVAN LAZZARINO, MD, MSc, MARK HAMER, PhD, EMMANUEL STAMATAKIS, PhD, AND ANDREW STEPTOE, DSc

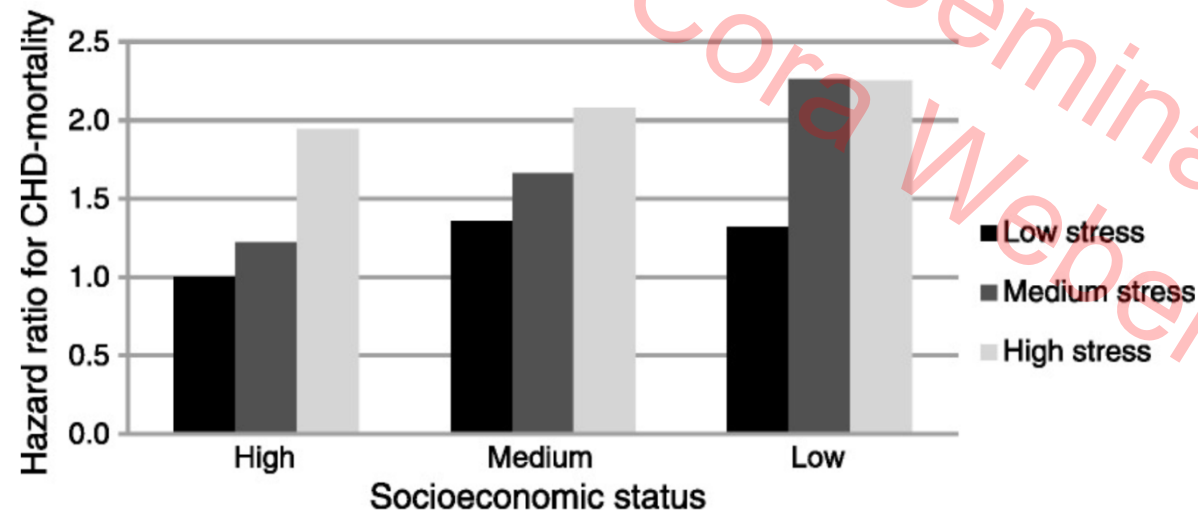
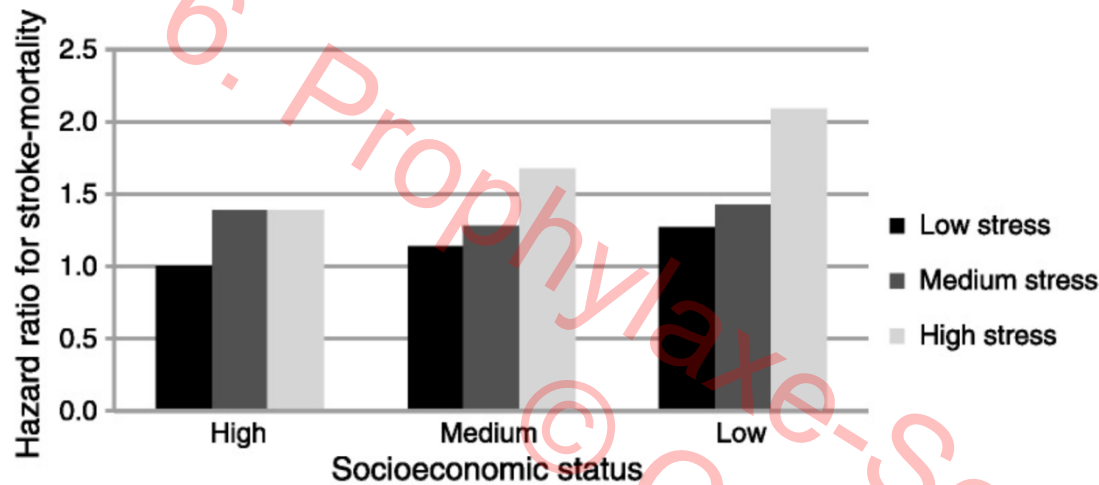
Low SES macht anfälliger für Stress

- Nach Adjustierung für demographische und klinische Variablen sind sowohl psychologischer Distress wie auch low SES mit erhöhter Mortalität assoziiert
- In den niedrigsten SES-Gruppen sind die Zusammenhänge von psychosozialem Stress und Schlaganfall-assoziiierter Mortalität am höchsten
- (HR 1.31 (95% CI=1.13-1.51 vs HR 1.15 (95% CI=0.97-1.37) bei high-SES Probanden)

Low Socioeconomic Status and Psychological Distress as Synergistic Predictors of Mortality From Stroke and Coronary Heart Disease

ANTONIO IVAN LAZZARINO, MD, MSc, MARK HAMER, PhD, EMMANUEL STAMATAKIS, PhD, AND ANDREW STEPTOE, DSc

Stress und sozioökonomischer Status



Hazard ratios for mortality from stroke or coronary heart disease (CHD) adjusted for age and sex, stratified by socioeconomic status and psychological distress.

Low SES macht anfälliger für Stress

- Reserve Capacity Modell (Gallo & Matthews 2011)
- Multiplikativer statt additiver Mechanismus
- Health Literacy
- Compliance
- Arzt-Patient-Kommunikation
- Zugang zum Medizinalsystem
- Barriere gegen Verhaltensänderung

Low Socioeconomic Status and Psychological Distress as Synergistic Predictors of Mortality From Stroke and Coronary Heart Disease

ANTONIO IVAN LAZZARINO, MD, MSc, MARK HAMER, PhD, EMMANUEL STAMATAKIS, PhD, AND ANDREW STEPTOE, DSc

Mangelnde soziale Unterstützung

- Erhöht das Risiko für Neuauftreten und Progression der KHK Lett et al., Psychosom Med 67:869-78, 2005
- Erhöht das Risiko für kardiale und Gesamtmortalität bei KHK-Patienten Barth et al., Psychosom Med 72:229-238, 2010, Metaanalyse)
- ♀ mit KHK: Soziale Isolation = 2,3 faches Risiko für rezidivierende kardiale Ereignisse (Horsten et al., Eur Heart J 2000,21:1072-80)

Relevanz psychosozialer Faktoren

- Interheart Studie:
 - > 11.000 Herzinfarktpatienten
 - 52 Länder (weltweit)
- **Alle psychosoziale Risikofaktoren waren bei den Patienten signifikant häufiger**
- Patienten hatten erhöhtes Risiko für
 - Stress am Arbeitsplatz (OR > 2)
 - Stress zu Hause (OR > 2)
 - finanziellen Stress (OR 1,33)
 - Depressionen und schwerwiegende Lebensereignisse (OR ~ 1,5)

(INTERHEART: Rosengren et al., Lancet 2004,364:953-62)

Unabhängige Risikofaktoren für Myokardinfarkt

(Yusuf et al., Lancet 2004,364:937-52)

	Odds Ratio
Hyperlipidämie	3.25
Rauchen	2.87
Psychosoziale Faktoren (Depressionen, belastende Life-Events, beruflicher oder privater bzw. finanzieller Stress)	2.67
Diabetes	2.37
Hypertonie	1.91
Adipositas/ erhöhtes Bauchfett	1.62
Alkoholgenuss	0.91
Körperliche Bewegung	0.86
Gesunde Ernährung	0.70

Mechanismen: Ungesunder Lebensstil

- Passive Coping-Strategien
- Unzuverlässige Medikamenteneinnahme
- Inadäquate Inanspruchnahme med. Ressourcen
- Barriere gegen Verhaltensänderung
- Schwierigkeiten in der (Arzt-)Kommunikation

(Denollet et al., 2010, Circ Cardiovasc Qual Outcomes, Herrmann-Lingen & Meinertz, Internist 51:826-35, 2010, Albus et al, Gesundheitswesen 2005,67: 1-8)

Psycho-physiologische Mechanismen

- Kardiovaskuläre Stress-Reaktivität
 - Herzfrequenz, Blutdruck steigen
 - Herzratenvariabilität sinkt ↓
- Biologische Stress-Reaktivität
 - HPA-Achse (Cortisol)
 - Entzündungsaktivität, z.B. hsCRP, proinflammatorische Zytokine (TNF-alpha, IL-6)
 - Gerinnung (Fibrinogen, Thromboz.aktivierung)



• Stress
• Angst
• Depression
• Ärger

Angst - Pathophysiologie

Anxiety as Predictor of the Cortisol Awakening Response in Patients with Coronary Heart Disease

Melanie Merswolken · Hans-Christian Deter ·
Sabine Siebenhuener · Kristina Orth-Gomér ·
Cora Stefanie Weber

Int.J. Behav. Med.
DOI 10.1007/s12529-012-9233-6

- Sympathikus-Aktivierung
- HPA-Achse: Cortisol-Aufwach-Reaktion bei KHK-Patienten mit Angst erhöht (AUC_G)

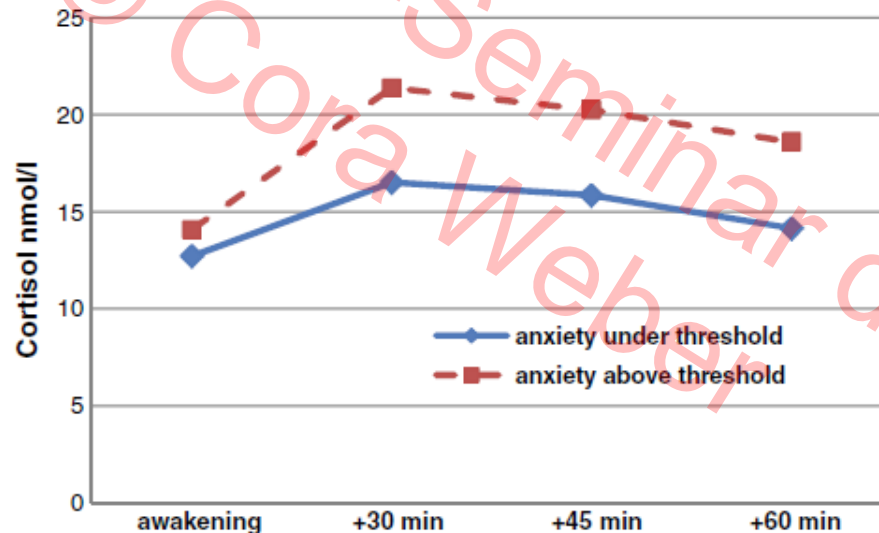
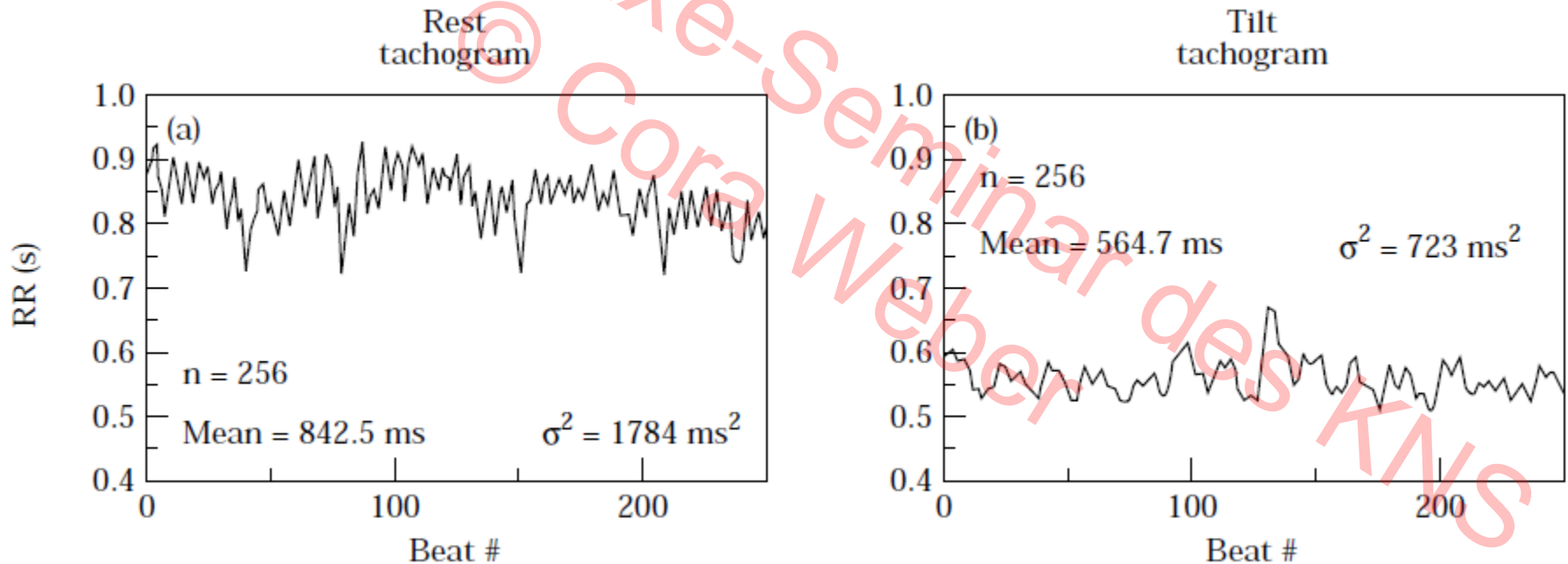


Fig. 1 Profiles of salivary cortisol after awakening comparing CHD patients with anxiety scores above threshold (≥ 11) or under threshold (< 11)

Autonome Aktivität: Herzratenvariabilität

- Index vagaler kardialer Aktivität
- Niedrige HRV assoziiert mit depressiven Symptomen bei Frauen mit KHK (Zimmermann-Viehoff, Orth-Gomér, Deter, Weber et al. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2010)

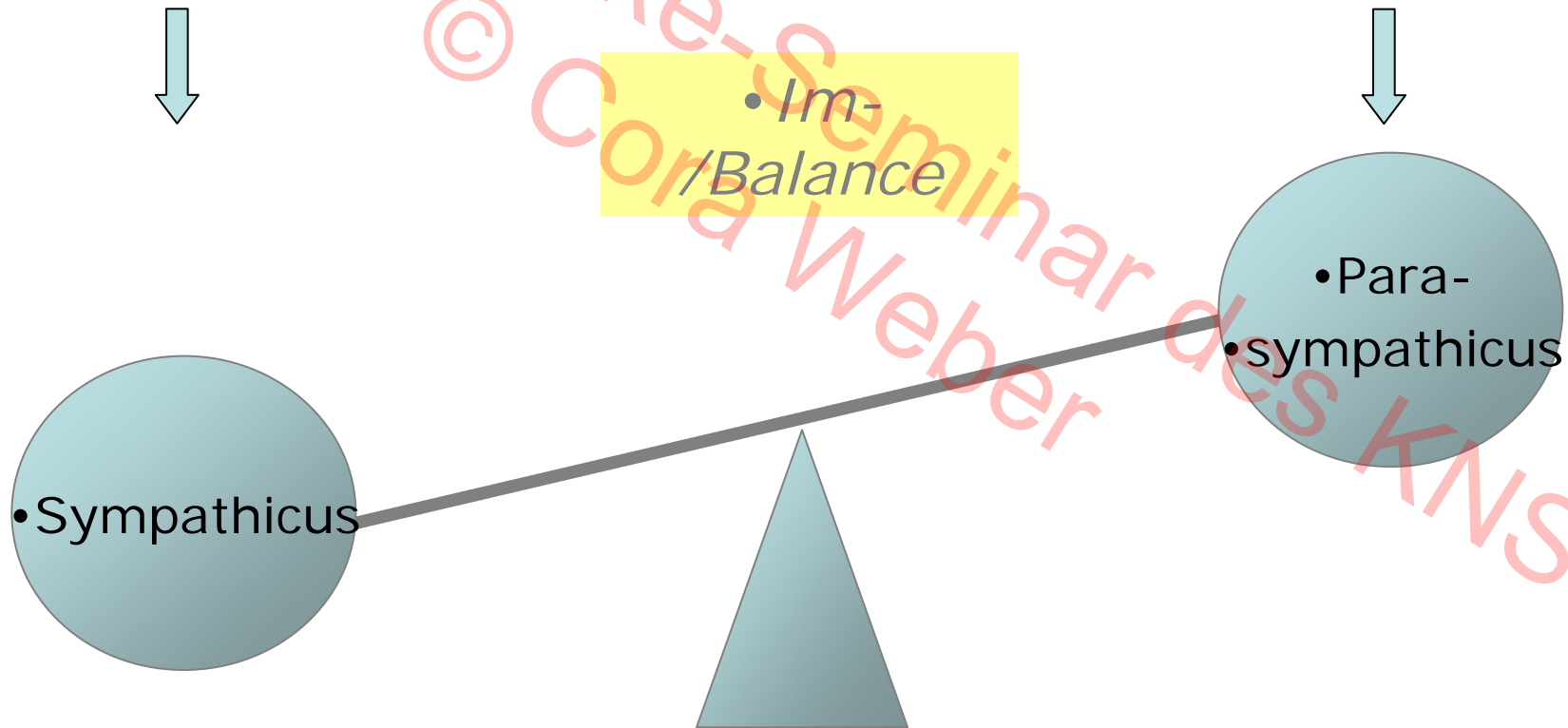


Task Force of The European Society of Cardiology: *European Heart Journal* (1996) 17, 354–381

Modell der Autonomen Imbalance

- Stress
- Allostatic load
- Disease

- N. vagus
- Recovery, relaxation
- Health



Niedriger vagaler Ruhetonus als Risiko

Eur J Appl Physiol (2010) 109:201–211

DOI 10.1007/s00421-009-1341-x

ORIGINAL ARTICLE

Low vagal tone is associated with impaired post stress recovery of cardiovascular, endocrine, and immune markers

Cora Stefanie Weber · Julian F. Thayer · Miriam Rudat ·
Petra H. Wirtz · Frank Zimmermann-Viehoff · Alexander Thomas ·
Frank H. Perschel · Petra C. Arck · Hans C. Deter

HRV – Modulation unter Stresseinfluss

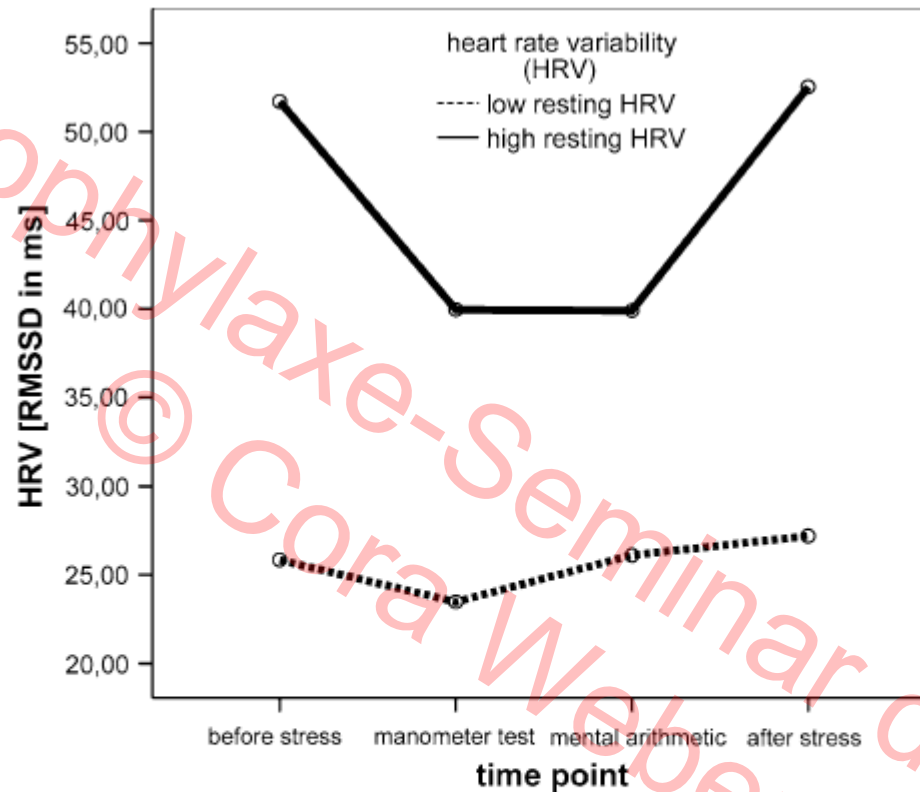


Fig. 2 HRV (RMSSD) in high ($n = 20$) versus low HRV ($n = 23$) subjects during the combined stress task. Shown are means of 5-min phases (R1 before stress, manometer test, mental arithmetic, R2 after stress). The high HRV subjects show higher overall HRV levels ($F[1,41] = 33.122$; $P < 0.0001$) and a significant stress-associated modulation of HRV in contrast to the low HRV subjects (time \times group effect; $F[3,39] = 5.650$; $P = 0.003$)

Cortisol, TNF-alpha in high vs. low HRV groups

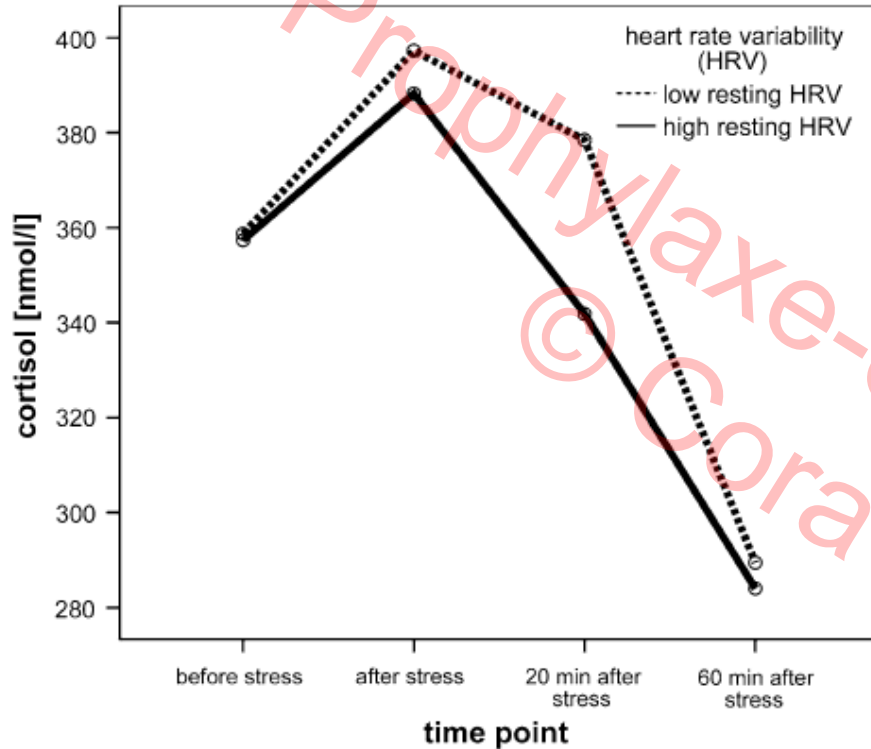


Fig. 3 Cortisol levels in high ($n = 19$) versus low HRV ($n = 22$) groups during the combined stress task (before, after, 20 and 60 min after stress). Only the high HRV subjects show an immediate post-stress recovery ($t(18) = 4.628$; $P < 0.0001$ for the decrease from stress to 20 min post stress)

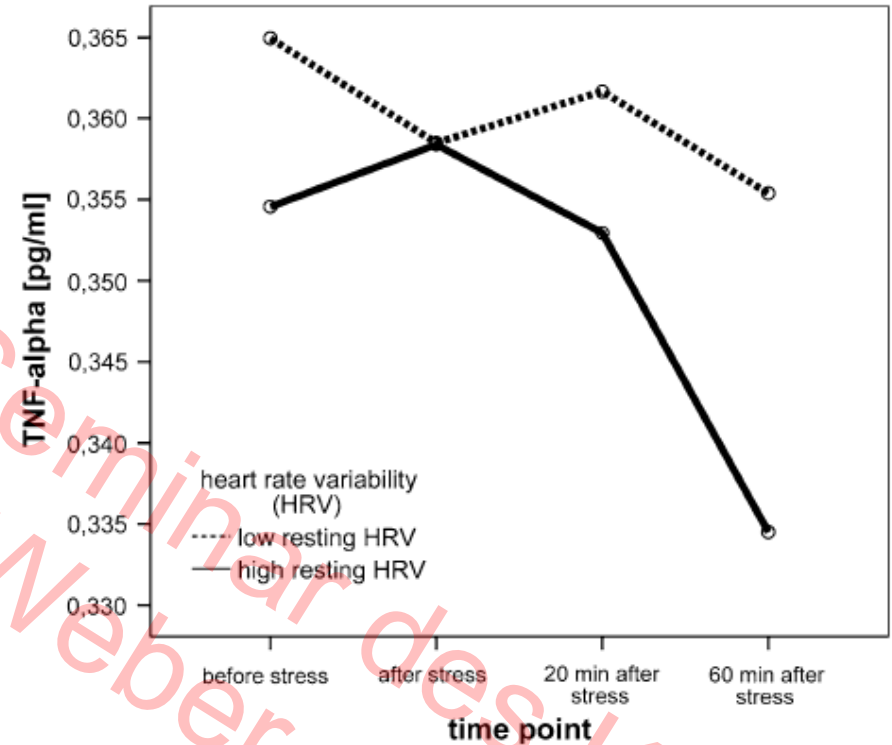
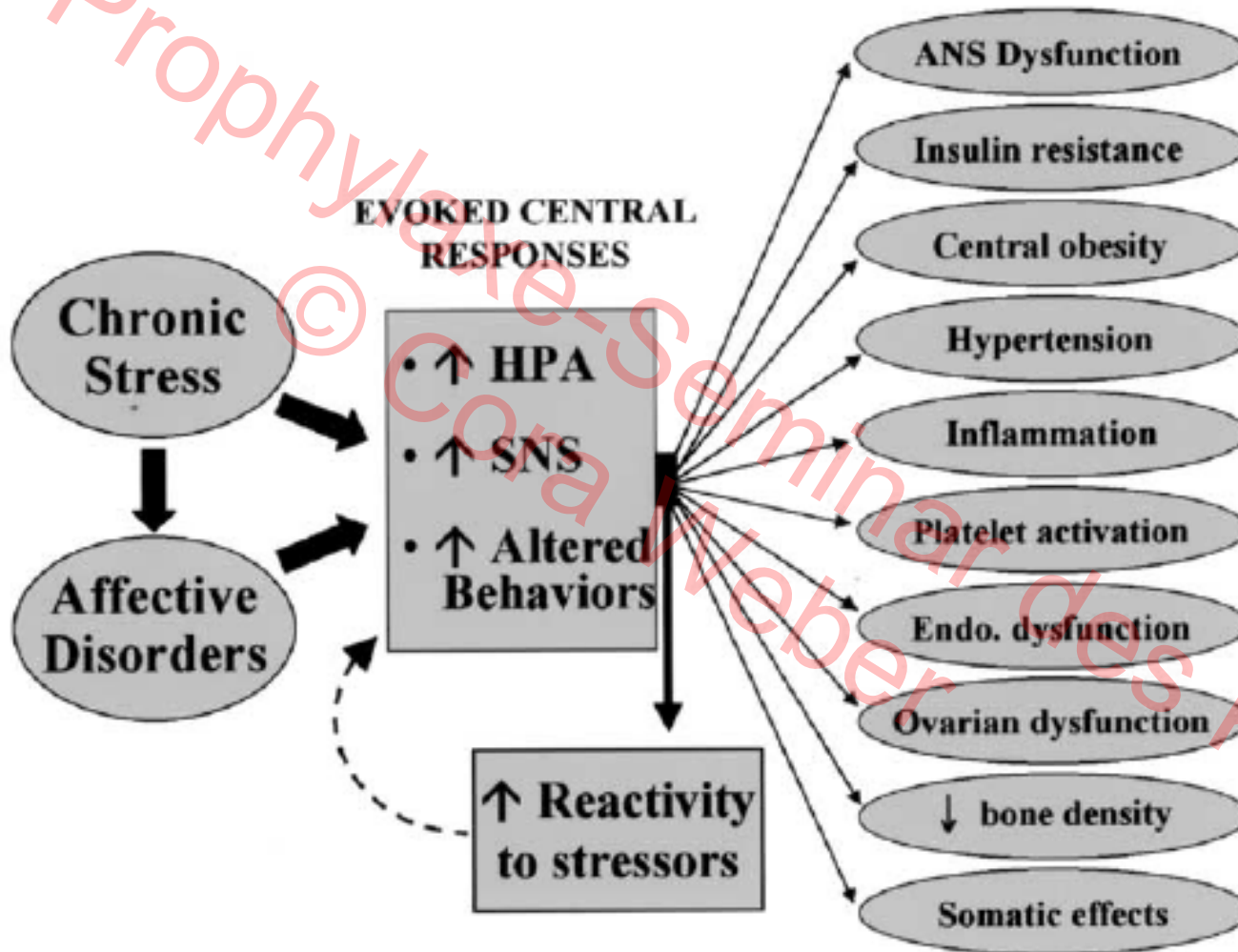


Fig. 4 TNF-alpha levels in high ($n = 18$) versus low HRV ($n = 18$) groups during the combined stress task (before, after, 20 and 60 min after stress). Only the high HRV subjects show a significant post-stress recovery ($t(17) = 2.584$; $P = 0.019$ for the post-stress versus the 60 min post-stress levels)

Atherosklerose: Psychophysiologie

Rozanski et al.
Psychosocial Factors and CAD

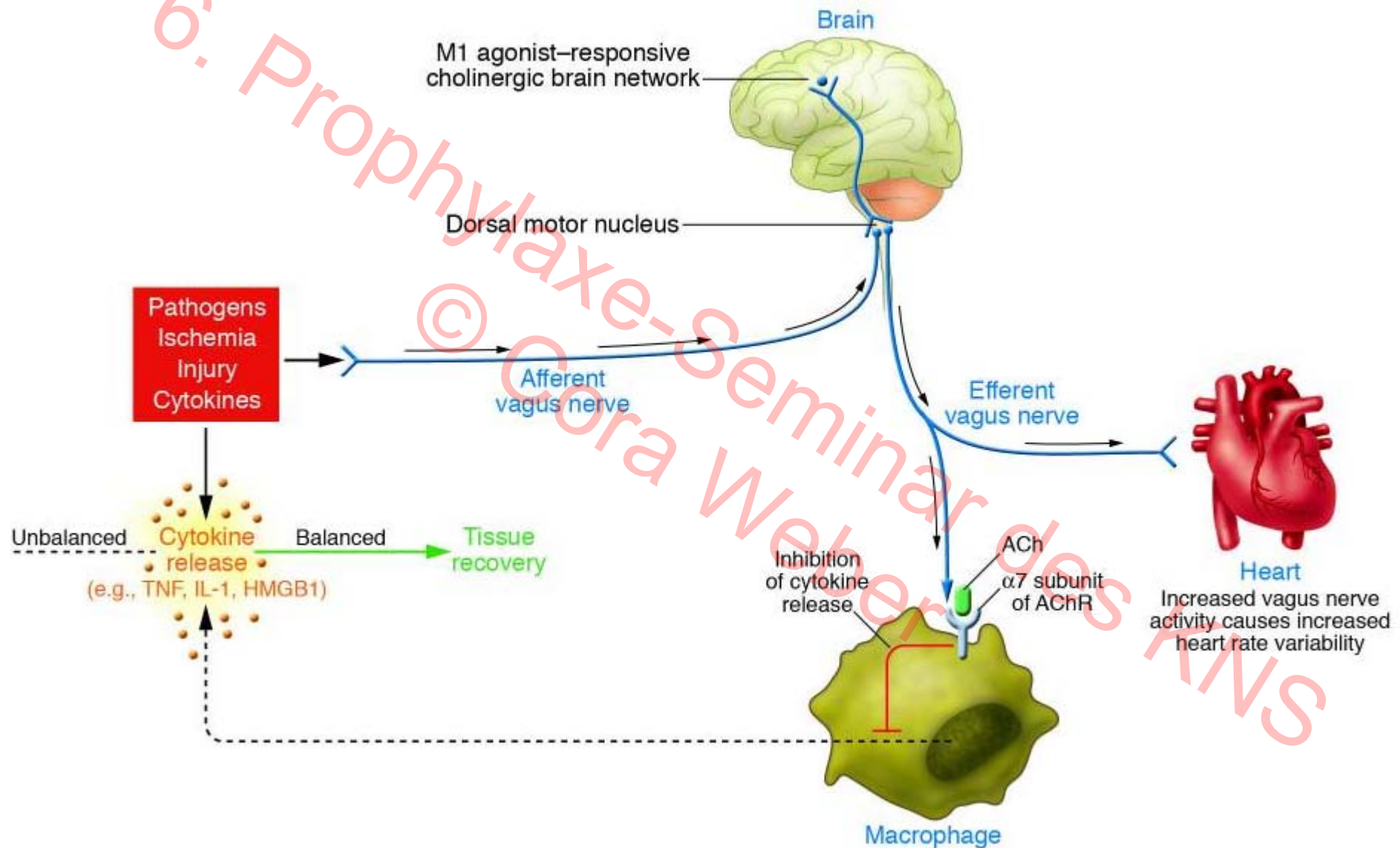
JACC Vol. 45, No. 5, 2005
March 1, 2005:637-51



Cholinerger anti-inflammatorischer Reflex

- Autonome Aktivität invers assoziiert mit Inflammation
- Niedriger vagaler Tonus (HRV) assoziiert mit subklinischer Inflammation (IL-6)
- Parasympathicus verhindert exzessive Entzündungsreaktionen

Cholinergic anti-inflammatory pathway



Therapie und Prävention

6. Prophylaxe-Seminar des KNS
© Cora Weber

Screening psychosozialer Problemfelder Albus et al, Gesundheitswesen 2005,67:1-8

Niedriger sozioökonomischer Status	Sind Sie Arbeiter oder Handwerker? Ist Ihr höchster Schulabschluss die Hauptschule?
Soziale Isolation	Leben Sie allein? Haben Sie eine oder mehrere Personen, denen Sie vertrauen und auf die Sie zählen können?
Berufliche und familiäre Belastung	Können Sie auf die Gestaltung Ihrer Arbeitsaufgaben Einfluss nehmen? Entspricht das, was Sie für Ihre Arbeit bekommen, Ihrem Arbeitseinsatz? Ernsthafte Probleme mit Partner/ Kindern?
Depressivität	Fühlen Sie sich häufiger niedergeschlagen, depressiv und hoffnungslos? Haben Sie Interesse und Freude am Leben verloren?
Feindseligkeit, Neigung zu Ärger	Regen Sie sich häufig über Kleinigkeiten auf? Wenn jemand Sie ärgert, zeigen Sie ihm dies umgehend?

Psychosoziale Behandlung

- Ärztliche Behandlung (med. Basisversorgung, psychosom. Grundversorgung)
 - Beratung, Änderung des Lebensstils
 - Entspannungsverfahren
 - Koronar-Sportgruppen
 - Einbeziehung des Partners
- Psychotherapie
 - Behandlung psychischer Komorbidität (Depression, Angst etc)
 - Förderung der Krankheitsverarbeitung
 - Behandlung erhöhter Stressanfälligkeit

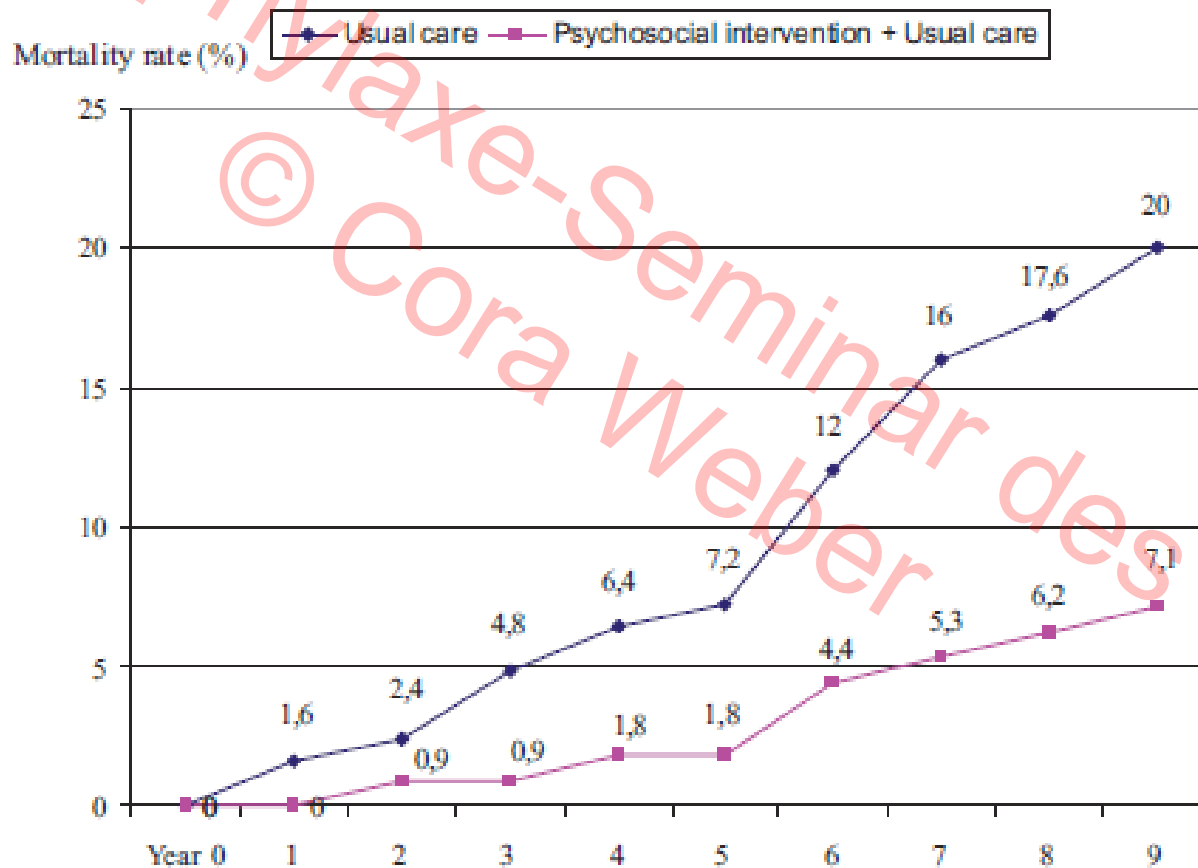
Stress-Reduktion bei ♀ mit KHK

- Gruppenintervention 1 J, Follow-up 7 J
 - Aufklärung über Risikofaktoren
 - Förderung eines gesünderen Lebensstils
 - Entspannungstraining
 - kognitive Methoden zur Bewältigung von Stress
 - Förderung der Compliance
- 70%-ige Reduktion des Mortalitätsrisikos (7% vs. 20%, $p=0.007$)

Orth-Gomer et al., Circ Cardiovasc Qual
Outcomes 2009,2:25-32

Gruppenintervention bei Frauen mit KHK

- 20% Mortalität bei herkömmlicher Therapie vs. 7% bei Interventionsgruppe (p=0.007)



Psychotherapeutische Behandlung bei KHK

- Metaanalyse bei KHK-Patienten:
(Linden et al., Eur H J 2007 28:2972-84)
 - 30% reduzierte Mortalitätsrate nach 2 J
 - Mortalitätsbenefit nur für ♂
- Verbesserung von Lebensqualität und kardiovaskulärem Risikoprofil
- Reduktion kardialer Ereignisse (um 30-40%)
(Metaanalysen von Dusseldorp et al. 1999, Linden et al. 1996)

Behandlung der Depression

- Randomisierte Multicenter Studie (ENRICHD)
(Berkman et al. 2003 JAMA 289:3106-116)
- 2481 Patienten nach akutem Myokardinfarkt
- Kognitive Verhaltenstherapie (individuell) plus z.T. Gruppe plus SSRI
- Erfolgreiche Behandlung von Depression und sozialer Unterstützung
- Jedoch kein Effekt auf Mortalität

Review Depressionsbehandlung

- 7 Studien zu trizyklischen Antidepressiva
- 10 Studien zu SSRIs
- 5 Studien zu psychotherapeutischen Interventionen / Collaborative care
- SSRIs sind sicher („safe“) in der Depressionsbehandlung bei KHK
- Keine Daten zu Prädiktoren antidepressiver Response bei depressiven KHK-Patienten
- **Keine Daten zu Effekten auf kardiale Mortalität/Morbidität**

Depress Anxiety. 2013 Apr;30(4):328-41. doi: 10.1002/da.22051. Epub 2013 Jan 4.

Treatment of depression in cardiovascular disease.

Mavrides N¹, Nemeroff C.

Neurobiologie und Bedeutung der frontalen Inhibition (Weber, Psychotherapie im Dialog (PID), 2015)

- Angststörungen und Emotionsregulierung
- Panikstörung, PTSD, Phobie: PFC hypoaktiv, Amygdala damit dauerhaft desinhibiert (Berkowitz et al 2007)
- Amygdala wird durch PFC tonisch inhibiert
- Inhibition von Angst als tonische Hirnleistung
- Ermöglicht Agieren im Alltag, Aufmerksamkeit, Lernen

Tab. 1 Funktionelle Anatomie der Angst (nach Martin et al. 2009)

anatomische Region	normale und pathologische Angst
Insulärer Kortex	akute Angst aktiviert ventrale Insula
Zingulärer Kortex	akute Angst hat keinen Effekt auf ACC (anterioren zingulären Kortex), aber deaktiviert PCC (posterioren zingulären Kortex)
Amygdala	in Ruhe nicht hyperaktiv, hyperaktiv jedoch bei Angstprovokation; rechte Amygdala besonders relevant für Angst

Prävention: Was schützt?

- Psychologisch
 - Positive Stimmung
 - Bindung, Kontakte
 - Stress-Management
- Sozial
 - Soziale Unterstützung
 - Bildung
 - Soziale Integration

Positive psychological well-being

- Metaanalyse: Je 35 Studien an initial Gesunden bzw. Kranken
- Assoziiert mit geringerer Mortalität bei initial Gesunden (HR 0.82; 95% CI 0.76-0.89; $p < .001$) und Kranken (HR 0.98; 95% CI 0.95-1.00; $p = .030$)
- Protektive Wirkung von positivem Affekt ist unabhängig von negativen Affekten
- Sowohl positiver Affekt (emotionales Wohlbefinden, Stimmung, Freude, Fröhlichkeit, Energie) als auch überdauernde (Persönlichkeits-/Charakter) Züge (Lebenszufriedenheit, Humor, Optimismus) sind assoziiert mit geringerer kardiovaskulärer und Gesamtmortalität

Psychosom Med. 2008 Sep;70(7):741-56. doi: 10.1097/PSY.0b013e31818105ba. Epub 2008 Aug 25.

Positive psychological well-being and mortality: a quantitative review of prospective observational studies.

Chida Y¹, Steptoe A.

Neurokardiologie

- Efferente (deszendierende) Modulation der Herzaktion durch autonomes Nervensystem
- Intrakardiale Modulation (Armour 2008)
- Afferente (aszendierende) Modulation von kardialer und Gehirn-Aktivität weniger erforscht
- 85–90% des Vagus sind afferente Fasern
- Kardiovaskuläre Afferenzen nach zentral (ZNS) stärker als bei allen anderen Organen ausgeprägt (Cameron 2002)
- Laufen über afferente Nervenfasern von Rückenmark und Vagus (McCraty 2011)

Zusammenfassung

- Psychosoziale Risikofaktoren:
- relevant für Entstehung und Verlauf von Stroke u KHK
- Insbesondere:
 - Sozialer Status
 - Soziale Unterstützung
 - Akuter emotionaler Stress
 - Chronischer Stress (Arbeit ♂, Familie ♀)
 - Depression, Angst
- Häufig Cluster-Bildung
- Wichtig: Screening im klinischen Alltag
- Bei allen Patienten: Psychosomatische Versorgung
- Bei manifester Angst und Depression:
- Qualifizierte Psychotherapie nachweislich wirksam