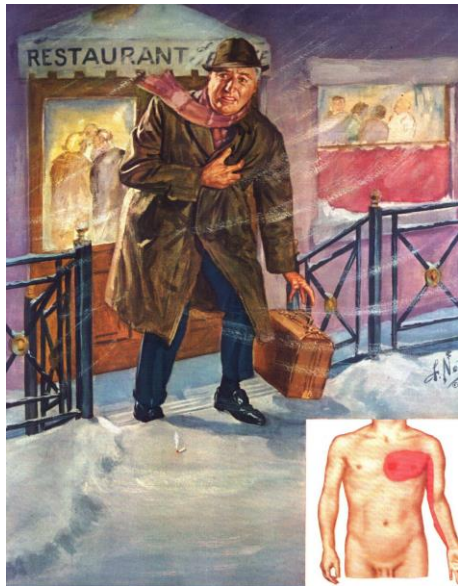
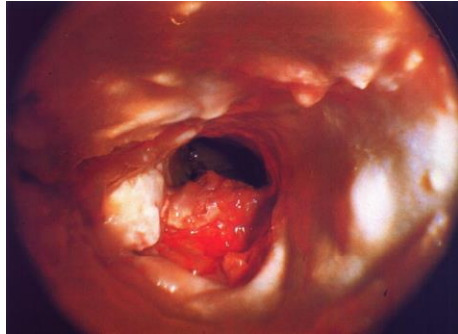


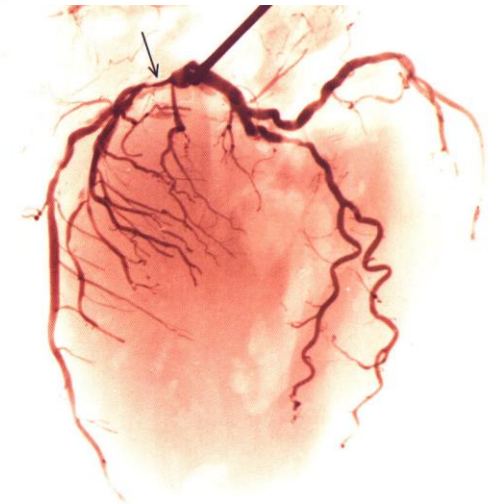
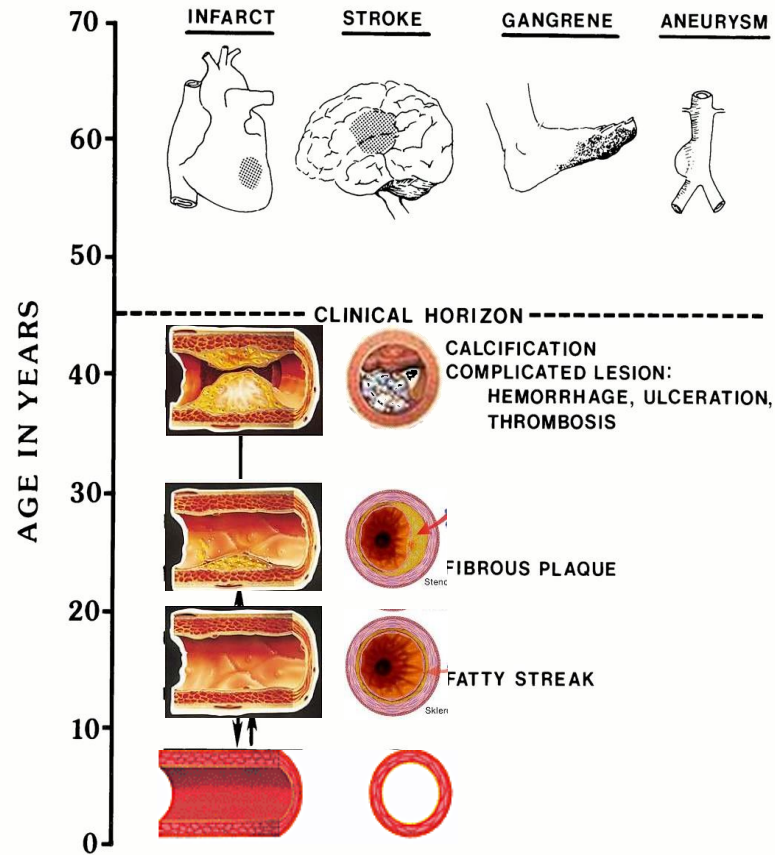
Stress – Ein unter- oder überschätzter Risikofaktor?

Dr. med. Simon Kircher
Abteilung für Rhythmologie

Kardiovaskuläre Erkrankungen



NATURAL HISTORY OF ATHEROSCLEROSIS

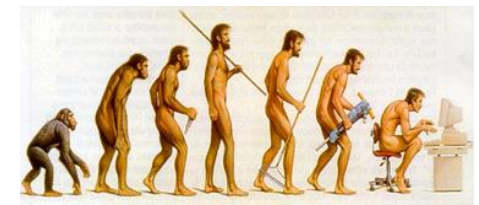
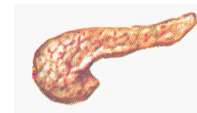
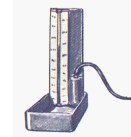


McGill, Am J Clin Nutr 2000

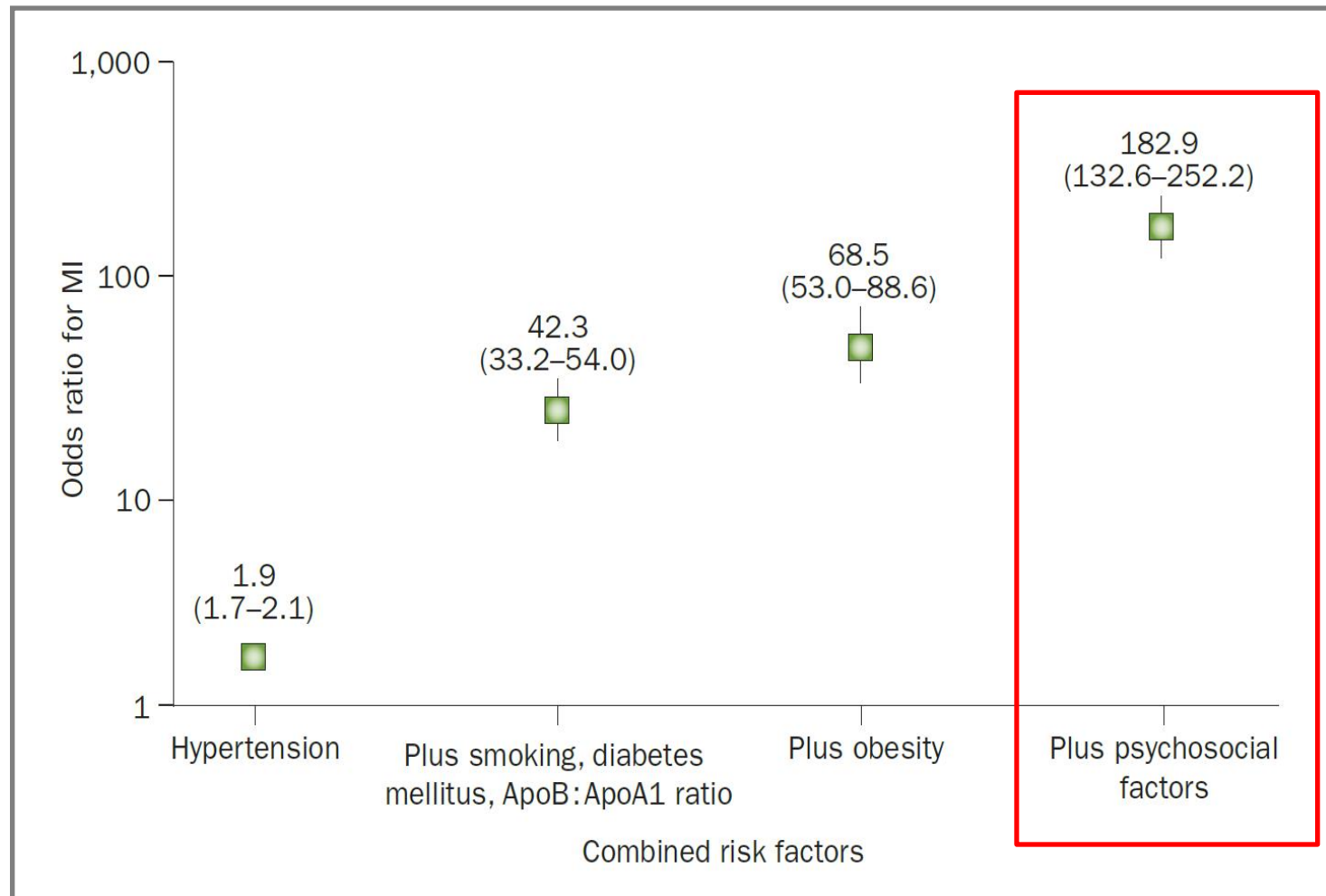
„Traditionelle“ Risikofaktoren



- Arterielle Hypertonie
- Diabetes mellitus
- Hyperlipoproteinämie
- Positive Familienanamnese
- Rauchen
- Übergewicht/Adipositas
- Körperliche Inaktivität



Stress – ein unterschätztes Problem?



Steptoe, Kivimäki, Nat Rev Cardiol 2012; 9:360-70.

Stress = Risikofaktor?



How To

PubMed (psychosocial stress) AND cardiovascular disease Search

Create RSS Create alert Advanced

Format: Summary Sort by: Most Recent Per page: 20 Send to

Search results

Items: 1 to 20 of 1661 << First < Prev Page 1 of 84 Next > Last >>

1. [Youth psychological distress and intermediary markers of risk for CVD: The emerging field of pediatric psychocardiology.](#)
Olive LS.
Atherosclerosis. 2017 Apr 7. pii: S0021-9150(17)30150-8. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.04.003. [Epub ahead of print] No abstract available.
PMID: 28416256
[Similar articles](#)

Stress – Versuch einer Definition



„Stress stellt eine Bedingung dar, in der Erwartungen, seien sie genetisch festgelegt, durch früheres Lernen erworben oder aus den Umständen abgeleitet, nicht den derzeitigen oder vorweggenommenen Wahrnehmungen der inneren oder äußeren Umgebung entsprechen. Die Diskrepanz zwischen dem, was beobachtet oder gefühlt und dem, was erwartet wird oder festgelegt ist, erzeugt gleichförmige, gegensteuernde Antworten.“

Lederbogen, Ströhle, Nervenarzt 2012; 83:1448–57.

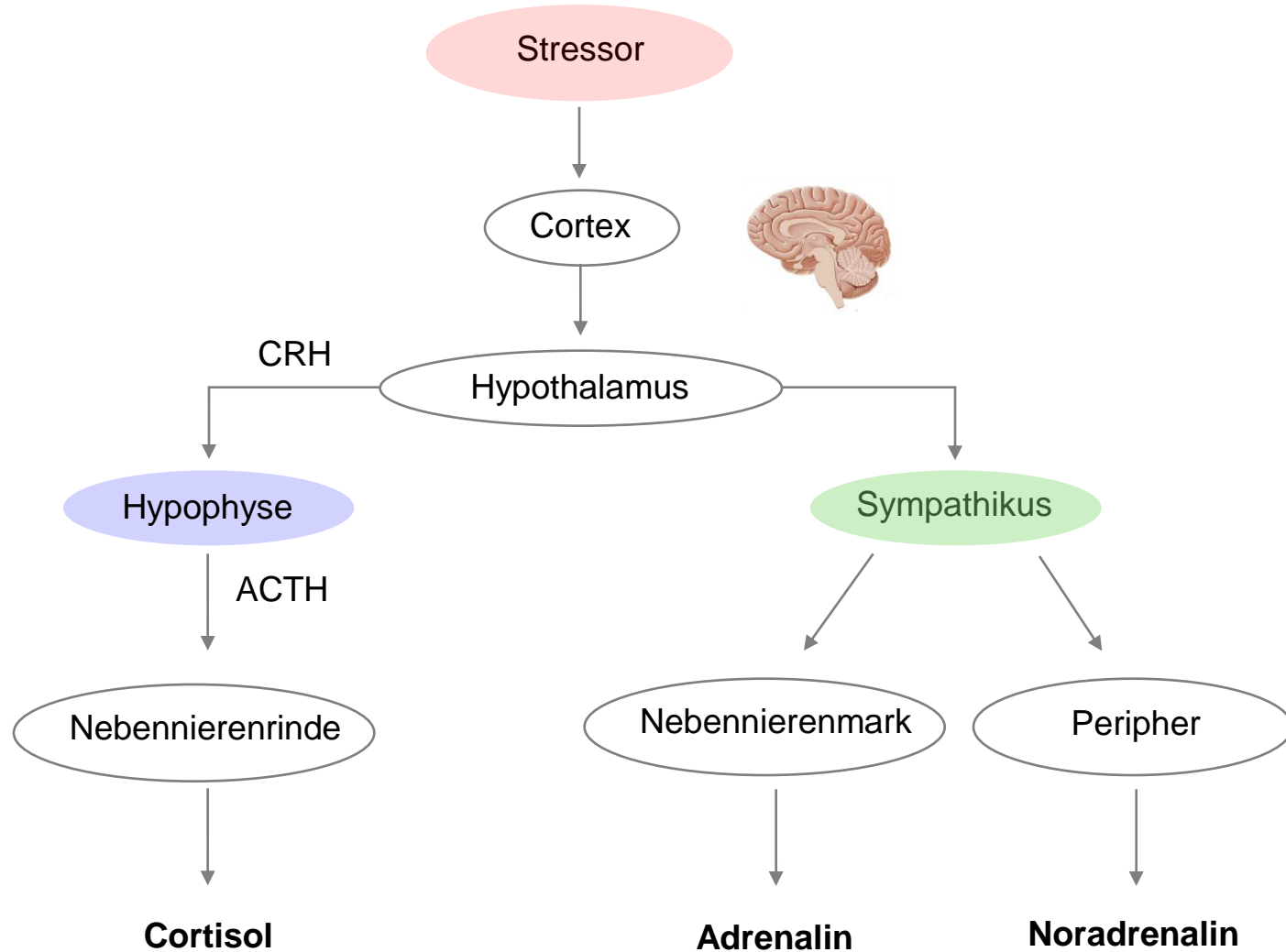


Stress ist die Anpassungsreaktion des Körpers auf Umweltreize (= Stressoren)

Kämpfe oder fliehe !!!



Stressantwort



Stress – ein unterschätztes Problem?



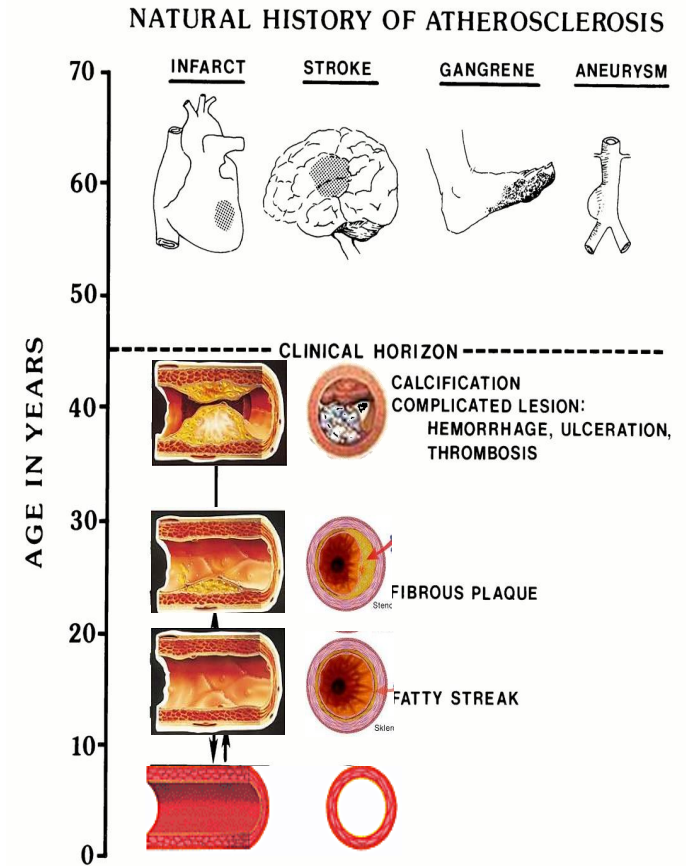
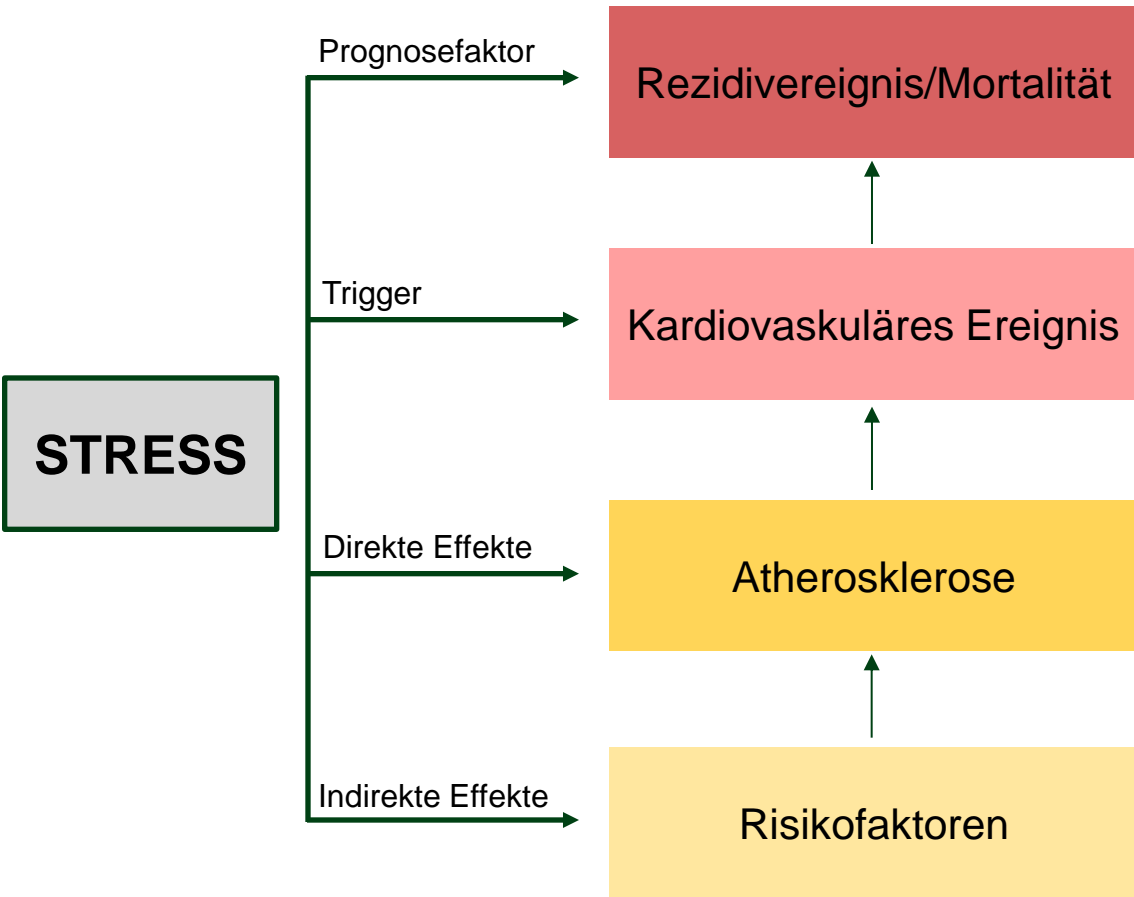
- Keine universelle Definition
- Nicht exakt messbar, aufwendige Evaluation
- Multiple Stressoren
- Individuelle Wahrnehmung/Verarbeitung
- Limitationen epidemiologischer Studien
- Ko-Inzidenz psychosozialer und traditioneller RF
- Assoziation \neq Kausalität
- Inkonsistente Studienergebnisse

„Moderne“ Stressoren



- Berufsbezogener Stress
- Niedriger sozioökonomischer Status
- Schwerwiegende Lebensereignisse
- Konfliktsituationen
- Pflege von Angehörigen
- Soziale Isolation
- Angststörung, Depression
- Arbeitslosigkeit, Armut, Schulden
-

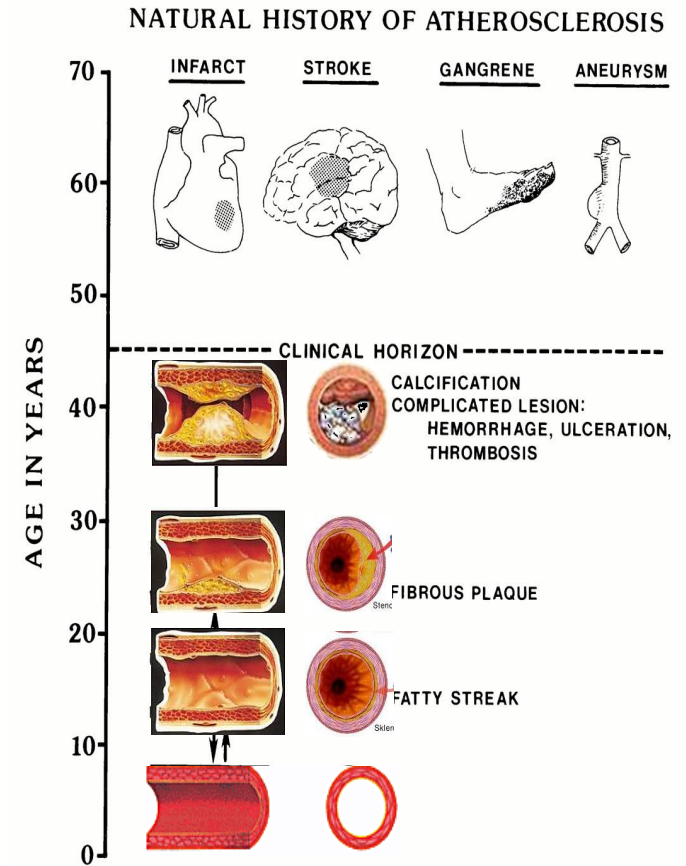
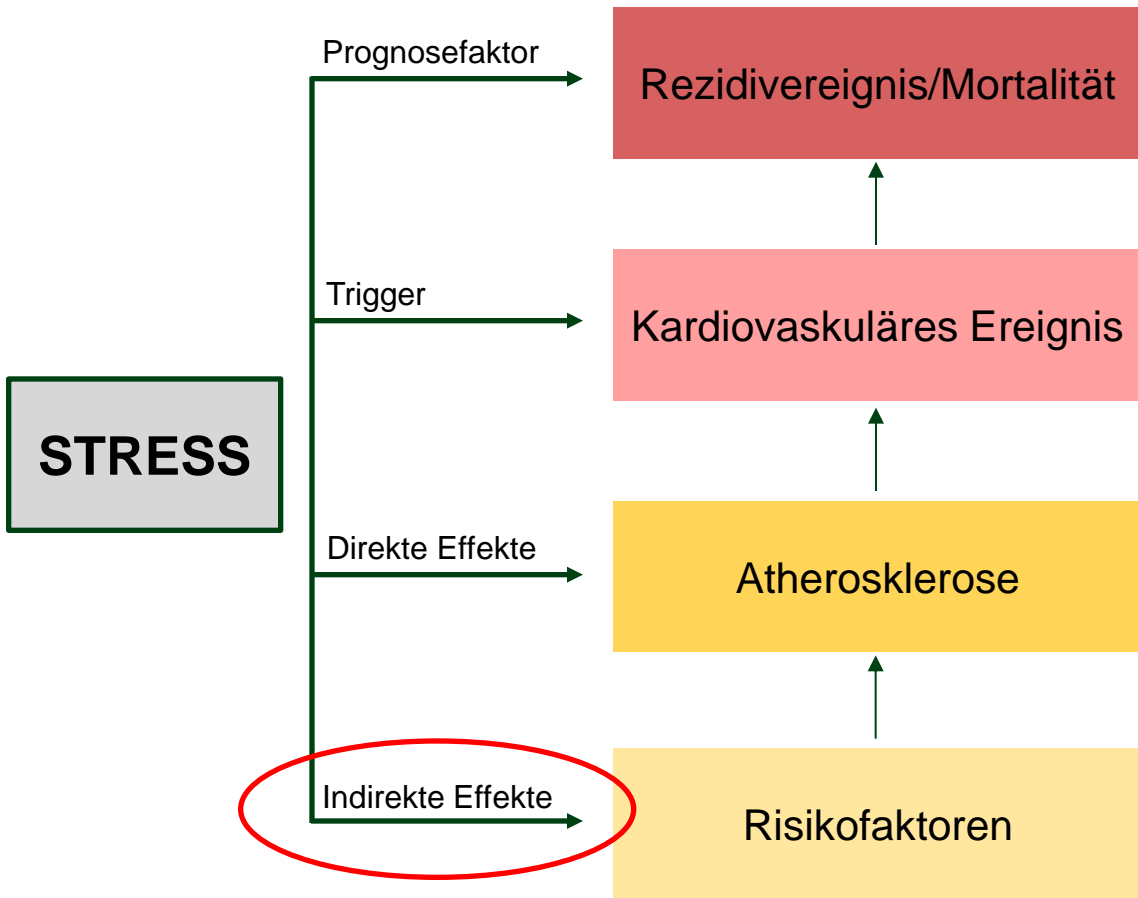
Stress & kardiovaskuläre Erkrankungen



Mod. nach Steptoe, Kivimäki, Nat Rev Cardiol 2012; 9:360-70.

McGill, Am J Clin Nutr 2000

Stress & kardiovaskuläre Erkrankungen



Mod. nach Steptoe, Kivimäki, Nat Rev Cardiol 2012; 9:360-70.

McGill, Am J Clin Nutr 2000

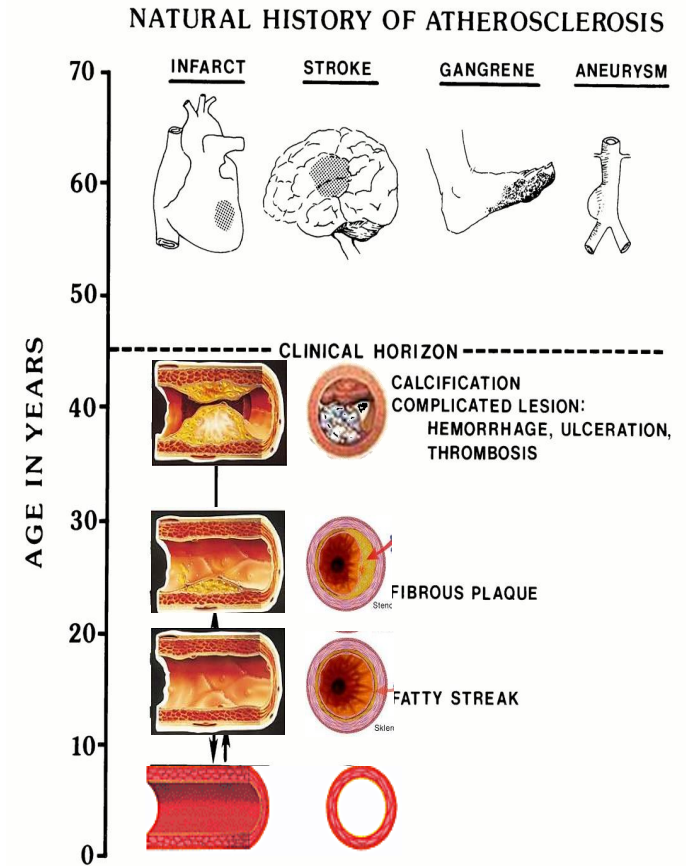
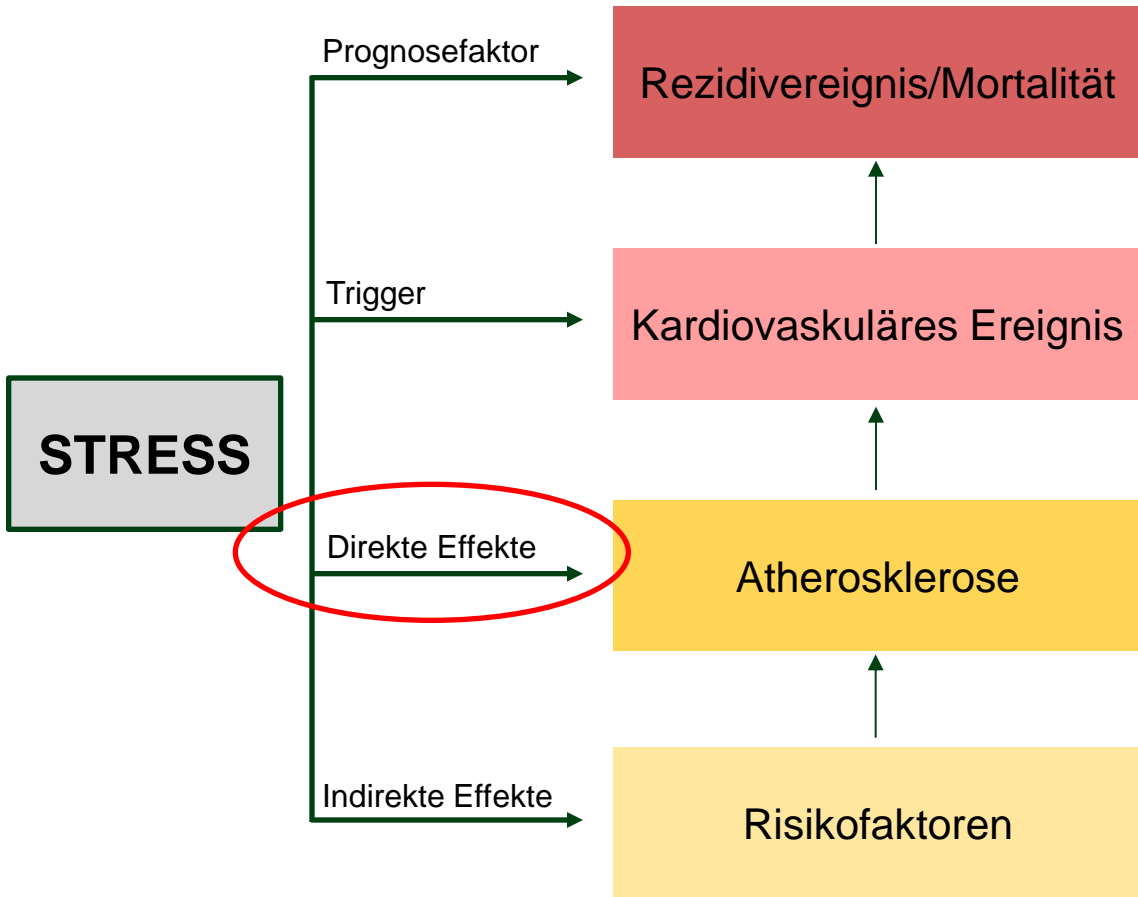
The Copenhagen City Heart Study



	Study population	Low stress		Medium stress		High stress	
	N	%	OR ^a (95% CI)	%	OR ^a (95% CI)	%	OR ^a (95% CI)
Smoking							
Baseline	11,964	56	1 (ref)	59	1.13 (1.05; 1.22)	67	1.59 (1.38; 1.84)
Start smoking ^b	3161	5	1 (ref)	6	1.23 (0.89; 1.71)	6	1.54 (0.81; 2.91)
Quit smoking ^c	3879	21	1 (ref)	19	0.88 (0.75; 1.05)	12	0.58 (0.41; 0.83)
Physical inactivity							
Baseline	11,960	15	1 (ref)	16	1.19 (1.07; 1.32)	32	2.63 (2.25; 3.08)
Become inactive ^b	6058	11	1 (ref)	9	0.97 (0.81; 1.16)	19	1.90 (1.41; 2.55)
Become active ^c	929	69	1 (ref)	67	0.84 (0.62; 1.14)	63	0.74 (0.48; 1.14)
Alcohol above sensible drinking limits							
Baseline	11,916	12	1 (ref)	13	1.22 (1.08; 1.38)	17	1.87 (1.53; 2.27)
Start drinking above limits ^b	6081	7	1 (ref)	9	1.32 (1.09; 1.60)	6	1.00 (0.64; 1.54)
Stop drinking above limits ^c	887	46	1 (ref)	41	1.03 (0.68; 1.55)	40	0.43 (0.24; 0.79)
Overweight (women)							
Baseline	6671	44	1 (ref)	38	0.87 (0.78; 0.96)	38	0.74 (0.62; 0.88)
Become overweight ^b	2406	22	1 (ref)	25	1.15 (0.94; 1.41)	32	1.55 (1.12; 2.15)
Become normal weight ^c	1507	10	1 (ref)	11	1.21 (0.85; 1.72)	13	1.39 (0.76; 2.54)
Overweight (men)							
Baseline	5228	60	1 (ref)	54	0.93 (0.83; 1.05)	55	0.86 (0.68; 1.10)
Become overweight ^b	1244	27	1 (ref)	26	0.87 (0.67; 1.13)	25	0.87 (0.47; 1.62)
Become normal weight ^c	1612	10	1 (ref)	9	1.12 (0.78; 1.62)	5	0.59 (0.21; 1.69)

Rod et al., J Intern med 2009; 266:467-475.

Stress & kardiovaskuläre Erkrankungen



Mod. nach Steptoe, Kivimäki, Nat Rev Cardiol 2012; 9:360-70.

McGill, Am J Clin Nutr 2000

INTERHEART-Studie



- Case-Control-Studie
- Multizentrisch, multinational
- **11.119** Patienten mit Z.n. erstmaligem Myokardinfarkt
versus **13.648** Kontroll-Patienten
- Evaluation des Zusammenhangs zwischen psychosozialen
Faktoren und dem Risiko für einen Myokardinfarkt

Rosengren et al., Lancet 2004

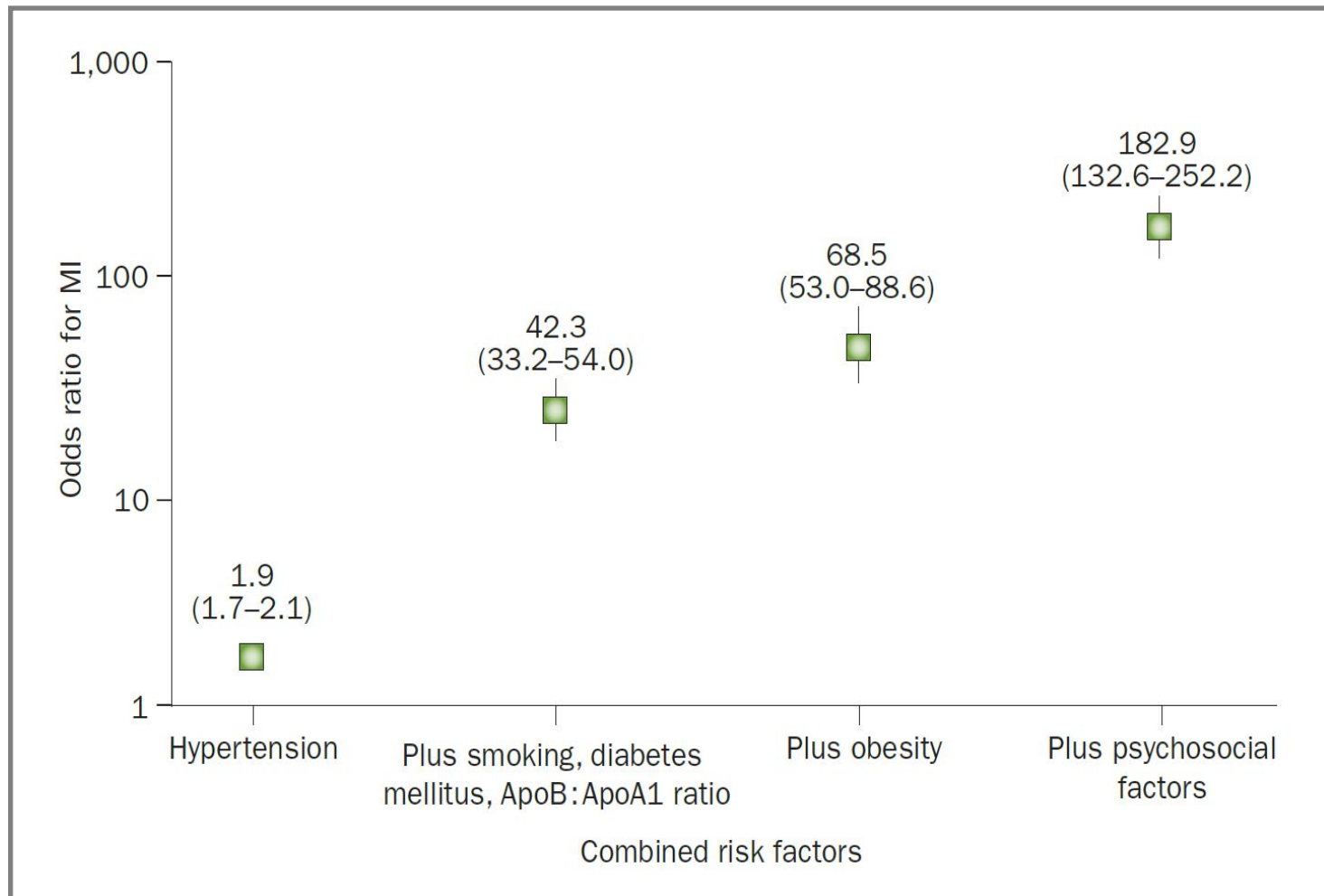
INTERHEART-Studie



	Number of cases (%)	Number of controls (%)	Odds ratio (99% CI)
Stress at work (n=12 813)			
Never	1.138 (21.0%)	1.768 (23.9%)	1
Some of the time	2.499 (46.1%)	3.923 (53.1%)	0.95 (0.84-1.08)
Several periods	1.249 (23.0%)	1.324 (17.9%)	1.38 (1.19-1.61)
Permanent	540 (10.0%)	372 (5.0%)	2.14 (1.73-2.64)
Stress at home (n=24767)			
Never	4.086 (36.8%)	5.343 (39.2%)	1
Some of the time	5.361 (48.2%)	6.873 (50.4%)	1.05 (0.97-1.13)
Several periods	1.288 (11.6%)	1.179 (8.6%)	1.52 (1.34-1.72)
Permanent	384 (3.5%)	253 (1.9%)	2.12 (1.68-2.65)
General stress (n=24767)			
Never	2.777 (25.0%)	3.688 (27.0%)	1
Some period, home or work	5.352 (48.1%)	7.193 (52.7%)	1.05 (0.96-1.14)
Several periods, home or work	2.139 (19.2%)	2.183 (16.0%)	1.45 (1.30-1.61)
Permanent, home or work	851 (7.7%)	584 (4.3%)	2.17 (1.84-2.55)

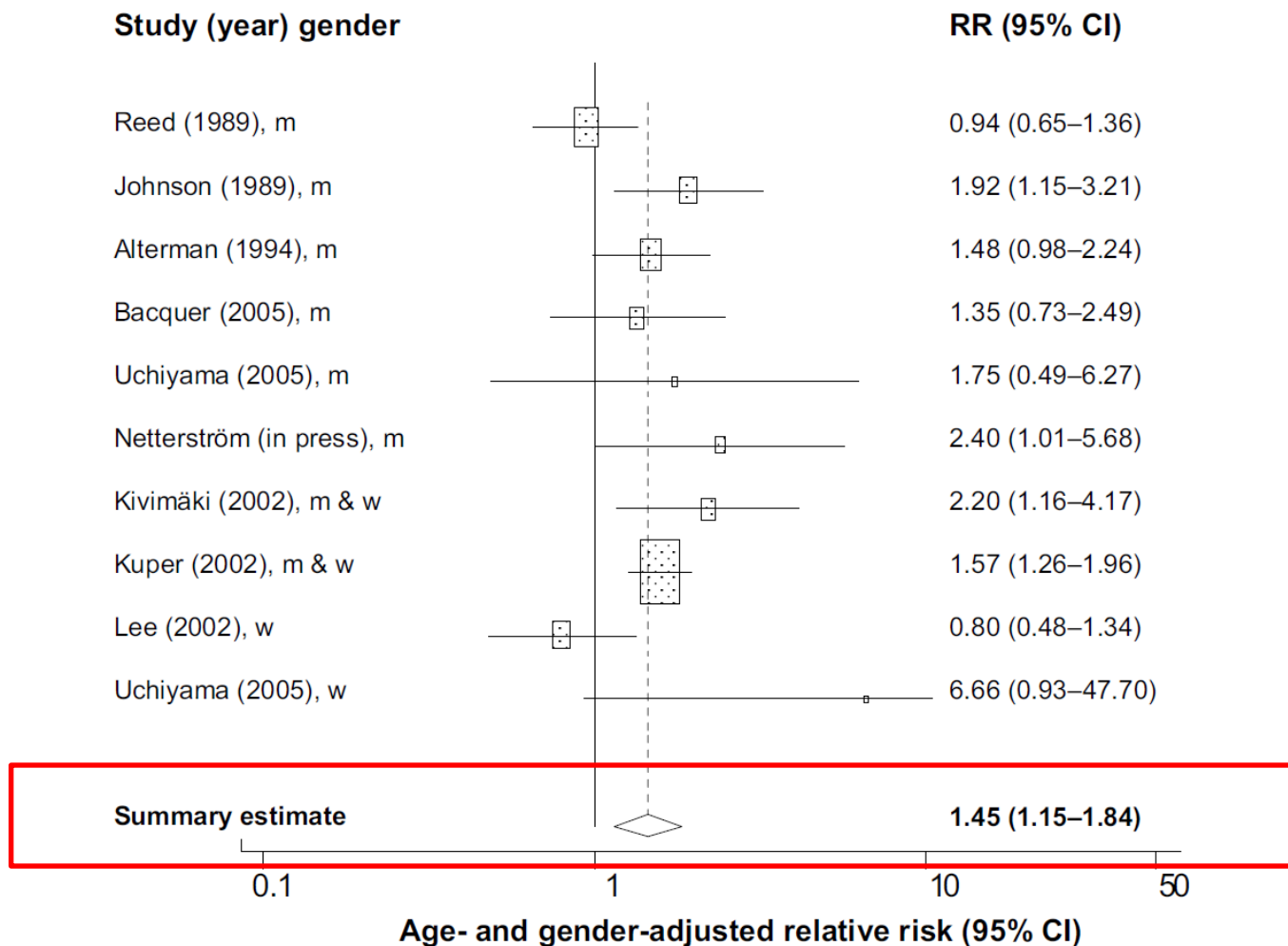
Rosengren et al., Lancet 2004

INTERHEART-Studie



Steptoe, Kivimäki, Nat Rev Cardiol 2012; 9:360-70.

Beruflicher Stress und KHK



Dosis-Wirkungs-Beziehung?



Case definition and sample	Work stress			Linear trend <i>P</i> -value
	No report	One report	Two reports	
All CHD—all ages	1.00	1.23 (0.90–1.68)	1.33 (1.04–1.69)	0.01
<i>P</i> -value ^a		0.19	0.02	
<i>P</i> -value ^b		0.37	0.04	
Cases/ <i>n</i>	416/6052	38/497	68/779	
CHD death or MI—all ages	1.00	1.18 (0.75–1.87)	1.56 (1.12–2.17)	0.01
<i>P</i> -value ^a		0.47	0.01	
<i>P</i> -value ^b		0.94	0.02	
Cases/ <i>n</i>	242/6285	24/522	43/818	
Definite angina—all ages	1.00	1.34 (0.93–1.93)	1.43 (1.07–1.90)	0.01
<i>P</i> -value ^a		0.11	0.02	
<i>P</i> -value ^b		0.23	0.03	
Cases/ <i>n</i>	337/6276	35/523	57/819	
All CHD—age 37–49 at baseline	1.00	1.40 (0.88–2.22)	1.68 (1.17–2.42)	<0.01
<i>P</i> -value ^a		0.16	<0.01	
<i>P</i> -value ^b		0.32	0.01	
Cases/ <i>n</i>	174/3912	22/346	38/509	
All CHD—age 50–60 at baseline	1.00	1.09 (0.68–1.77)	1.13 (0.79–1.63)	0.47
<i>P</i> -value ^a		0.71	0.51	
<i>P</i> -value ^b		1.00	1.00	
Cases/ <i>n</i>	258/2314	19/170	33/300	

Chandola et al., Eur Heart J 2008; 29:640-48.

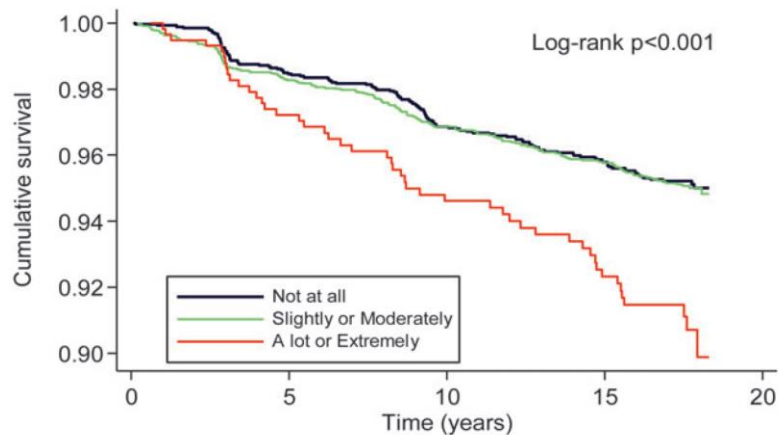
British Whitehall II Cohort Study



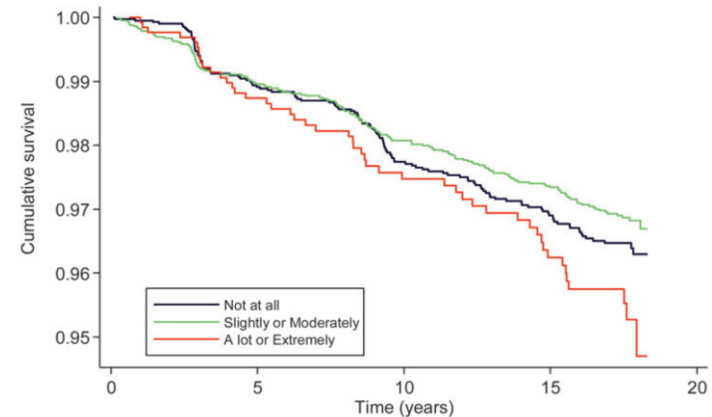
Zusammenhang zwischen **individuell wahrgenommenen Einfluss von Stress auf Gesundheit** und KHK

Prospektive Longitudinal-Studie, n=7268, **max. F/U ca. 18 Jahre**

Nicht adjustiert



Adjustiert



Number at risk	0	5	10	15	20
Not at all	2835	2725	2497	2276	0
Slightly or Moderately	3849	3694	3402	3093	0
A lot or Extremely	584	549	490	431	0

Nabi et al., Eur Heart J 2013; 34:2697-705.

British Whitehall II Cohort Study



Zusammenhang zwischen individuell wahrgenommenen Einfluss von Stress auf Gesundheit und KHK

Prospektive Longitudinal-Studie, n=7268, max. F/U ca. 18 Jahre

	Perceived impact of stress on health		
	'Not at all'	'Slightly or Moderately'	'A lot or extremely'
	HR (95% CI)	HR (95% CI)	HR (95% CI)
N events / N participants	127/2835	177/3849	48/584
Adjustments:			
Model 1: sex, age, ethnicity, marital status, occupational grade	1.00	1.09 (0.86–1.37), <i>P</i> = 0.48	2.12 (1.52–2.98), <i>P</i> < 0.001
Model 2: Model 1 + health-related behaviours	1.00	1.08 (0.86–1.36), <i>P</i> = 0.50	2.03 (1.45–2.85), <i>P</i> < 0.001
Model 3: Model 1 + biological risk factors	1.00	1.05 (0.83–1.32), <i>P</i> = 0.70	1.89 (1.34–2.65), <i>P</i> < 0.001
Model 4: Model 1 + other psychological factors ^a	1.00	1.05 (0.82–1.33), <i>P</i> = 0.75	1.82 (1.24–2.67), <i>P</i> = 0.002
Model 5: Model 1 + perceived stress levels	1.00	1.02 (0.80–1.29), <i>P</i> = 0.89	1.87 (1.31–2.68), <i>P</i> = 0.001
Model 6: Model 1 + all aforementioned covariates	1.00	0.97 (0.76–1.24), <i>P</i> = 0.76	1.49 (1.01–2.22), <i>P</i> = 0.04

Nabi et al., Eur Heart J 2013; 34:2697-705.

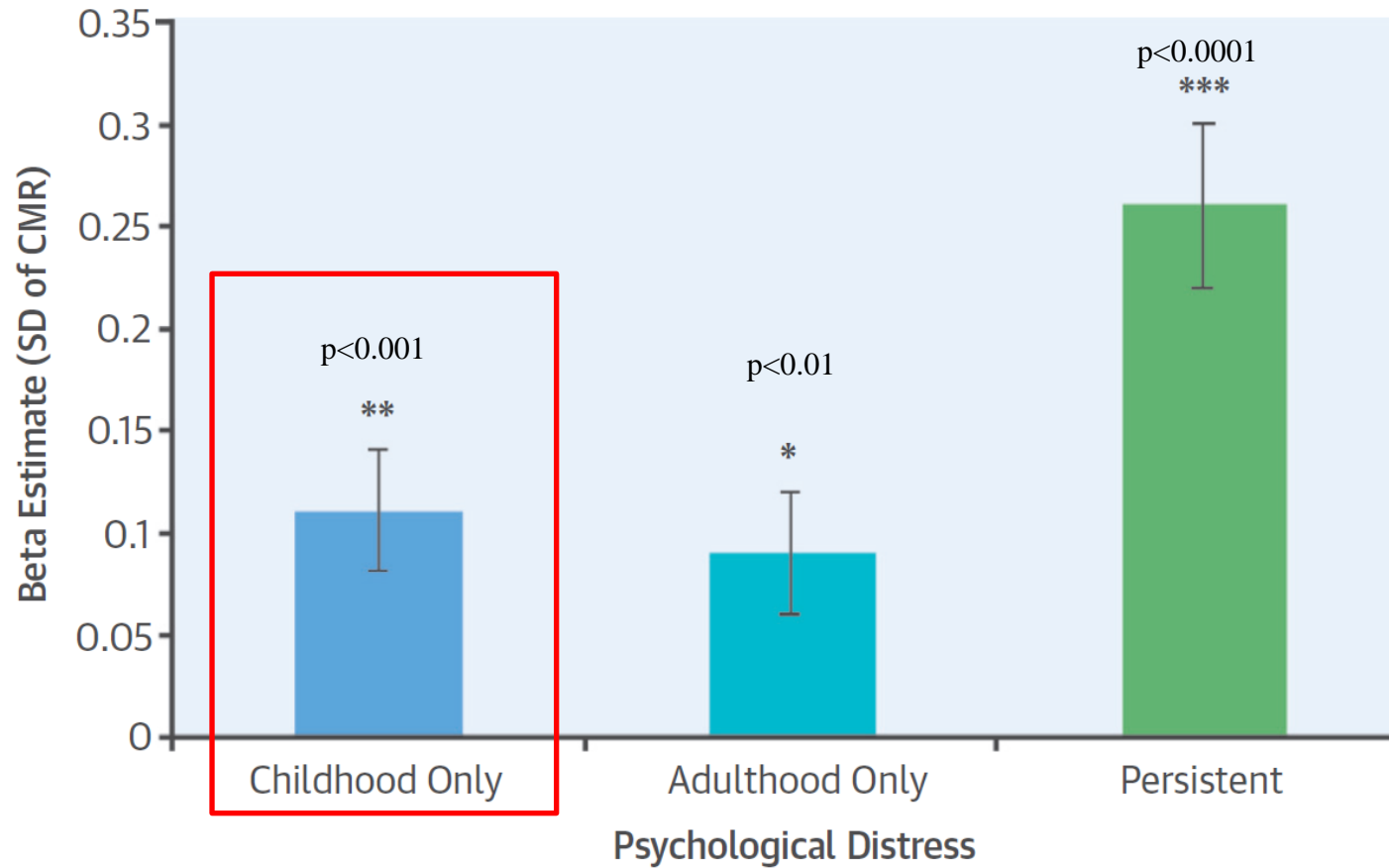
1958 British Birth Cohort Study



- Longitudinalstudie
- n=6.714
- Wiederholte Evaluierung von psychosozialen Stressoren in **Kindheit** und **Erwachsenenalter** sowie biomedizinische Untersuchung im Alter von 45 Jahren
- Kardiometabolisches Risiko: CRP, Fibrinogen, HDL, Gesamtcholesterin, Triglyceride, HbA1c, Ruhe-HF, systolischer und diastolischer RR

Winning et al., JACC 2015; 66:1577-86.

1958 British Birth Cohort Study



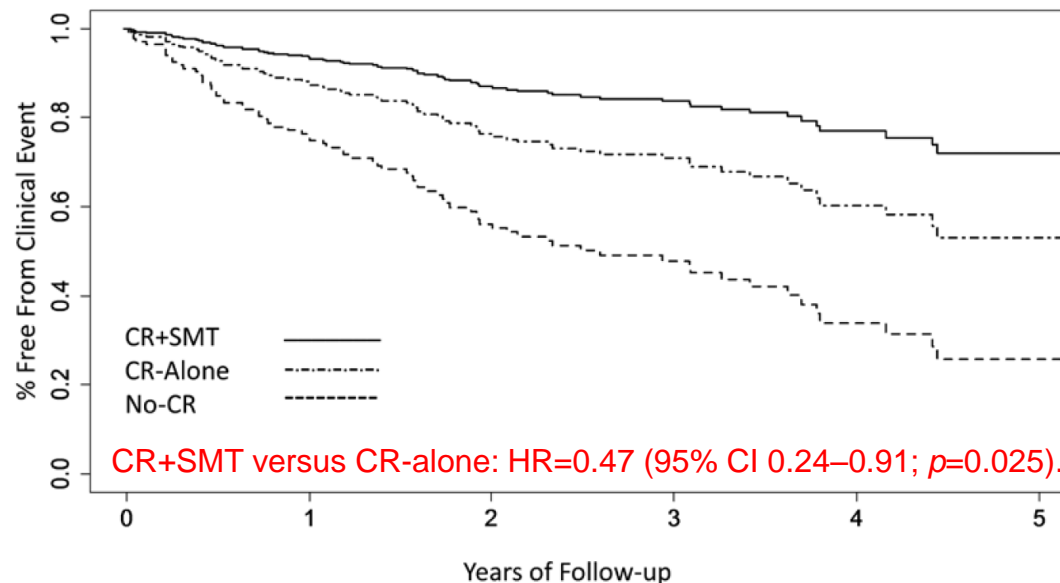
Winning et al., JACC 2015; 66:1577-86.

ENHANCED Studie



151 Patienten mit KHK, **1:1-Randomisation** „cardiac rehabilitation alone“ vs „cardiac rehabilitation + stress management training“, zudem 75 Kontrollpatienten

Medianes F/U 3.2 Jahre



No. at risk			
Overall	226	111	27
CR+SMT	76	49	9
CR-Alone	75	37	11
No-CR	75	25	7

Clinical events included all-cause mortality, myocardial infarction, cardiac or peripheral vascular intervention, stroke/transient ischemic attack, or unstable angina requiring hospitalization.

Blumenthal et al., Circulation 2016; 133:1341-50.

Potentielle Mechanismen



Wirkmechanismus	Effekte (Beispiele)
Direkter Effekt auf das autonome Nervensystem und die HHN-Achse	Cortisol ↑ Katecholamine ↑ Ruhe-Herzfrequenz ↑ Herzfrequenzvariabilität ↓
Effekte auf traditionelle Risikofaktoren	Arterielle Hypertonie Insulinresistenz Diabetes mellitus Metabolisches Syndrom Depression Schlafstörungen
Inflammation	hsCRP ↑ IL-6 ↑ TNF alpha ↑ Anti-inflammatorische Zytokine ↓
Endotheliale Dysfunktion	Zelladhäsion ↑
Prothrombotische Effekte	Fibrinogen ↑ Thrombozyten-Aktivierung ↑
Indirekte Effekte via Förderung von gesundheitsschädlichem Verhalten	Rauchen, Bewegungsmangel, verminderte Therapieadhärenz
Gemeinsame genetische Grundlagen	Prädisposition für Stress und CVD

modif. nach Steptoe, Nat Rev Cardiol 2012; von Känel, Swiss med Wkly 2012; Brotman, Lancet 2007



- Longitudinalstudie, medianes F/U 3.7 Jahre (IQR 2.7-4.8)
- n=293 Patienten ohne kardiovaskuläre Erkrankung
- Evaluation der Amygdala-Aktivität, der Knochenmarksaktivität sowie der arteriellen Inflammation mittels ^{18}F -Fluorodesoxyglukose PET/CT
- Zusammenhang zwischen metabolischer Aktivität der Amygdala in Ruhe und kardiovaskulären Ereignissen

Baseline-Charakteristika



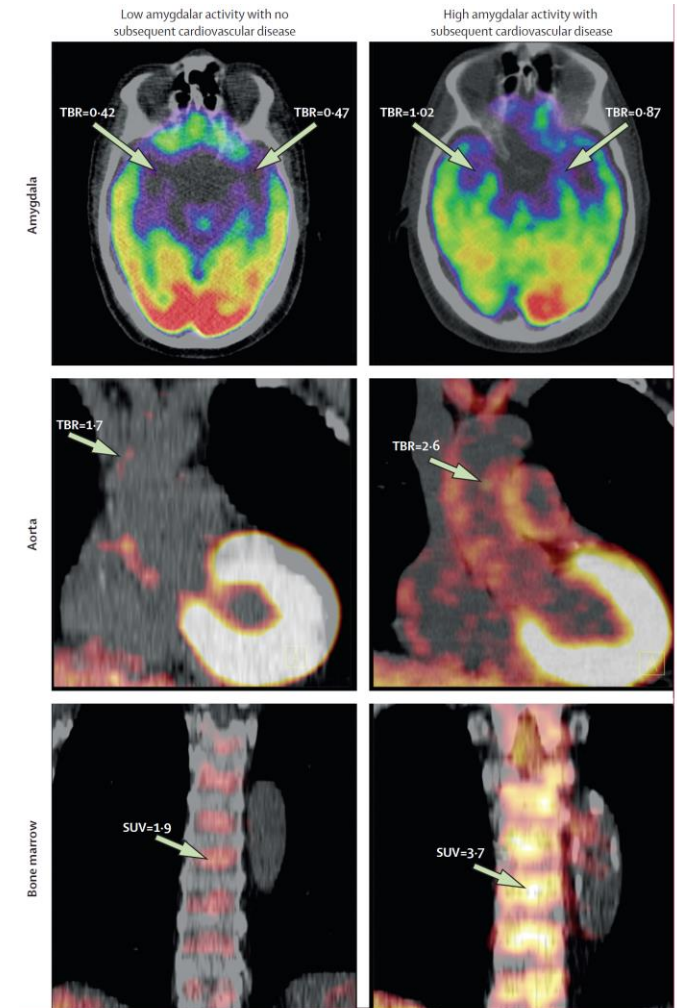
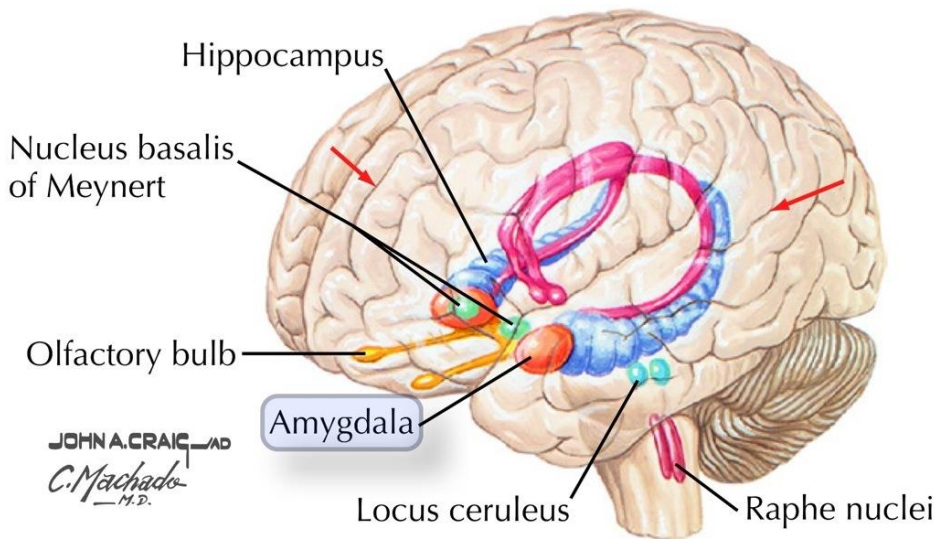
	Full cohort (n=293)	No cardiovascular event (n=271)	Cardiovascular event (n=22)	p value (event vs no event)
Median age, years (IQR)	55.0 (45.0-65.5)	55.0 (44.0-64.0)	64.5 (60.0-78.3)	<0.0001
Male	124 (42%)	111 (41%)	13 (59%)	0.10
White race	271 (93%)	243 (89%)	20 (91%)	0.85
Current smoker	27 (9%)	20 (7%)	7 (32%)	0.0001
Hypertension	103 (35%)	89 (32%)	14 (64%)	0.0035
Diabetes mellitus	25 (8%)	19 (7%)	6 (27%)	0.0010
Hyperlipidaemia	85 (29%)	74 (27%)	11 (50%)	0.0241
Mean total cholesterol (SD)	190.7 (47.4)	193.4 (47.9)	174.6 (42.1)	0.10
Mean LDL cholesterol (SD)	109.6 (38.9)	111.4 (39.2)	98.6 (36.2)	0.17
Statin therapy	61 (21%)	51 (19%)	10 (46%)	0.0030
Mean Framingham risk score (SD)	5.9 (6.2)	5.1 (5.9)	10.6 (5.9)	0.0002
Median body-mass index (IQR)	26.8 (23.4-31.0)	26.6 (23.2-30.9)	27.0 (24.8-32.6)	0.36
Coronary artery calcium score	0.0012
0-10	204 (70%)	192 (71%)	12 (55%)	..
11-99	39 (13%)	33 (12%)	6 (27%)	..
≥100	33 (11%)	29 (11%)	4 (18%)	..
History of cancer	256 (87%)	241 (89%)	15 (68%)	0.0114
Previous chemotherapy	234 (80%)	221 (82%)	13 (59%)	0.0047
History of depression or anxiety*	29 (10%)	25 (9%)	4 (20%)	0.13
Antidepressant drug use*	27 (9%)	24 (9%)	3 (15%)	0.42

Data are n (%), unless otherwise specified. The coronary artery calcium score is a measure derived from coronary CT. The presence of calcium in the coronary artery suggests the presence of coronary atherosclerotic disease. *Data for depression and anxiety and for antidepressant drug use were available for 288 participants—268 in the no events group and 20 in the cardiovascular disease events group.

Table 1: Baseline characteristics of participants in outcomes study

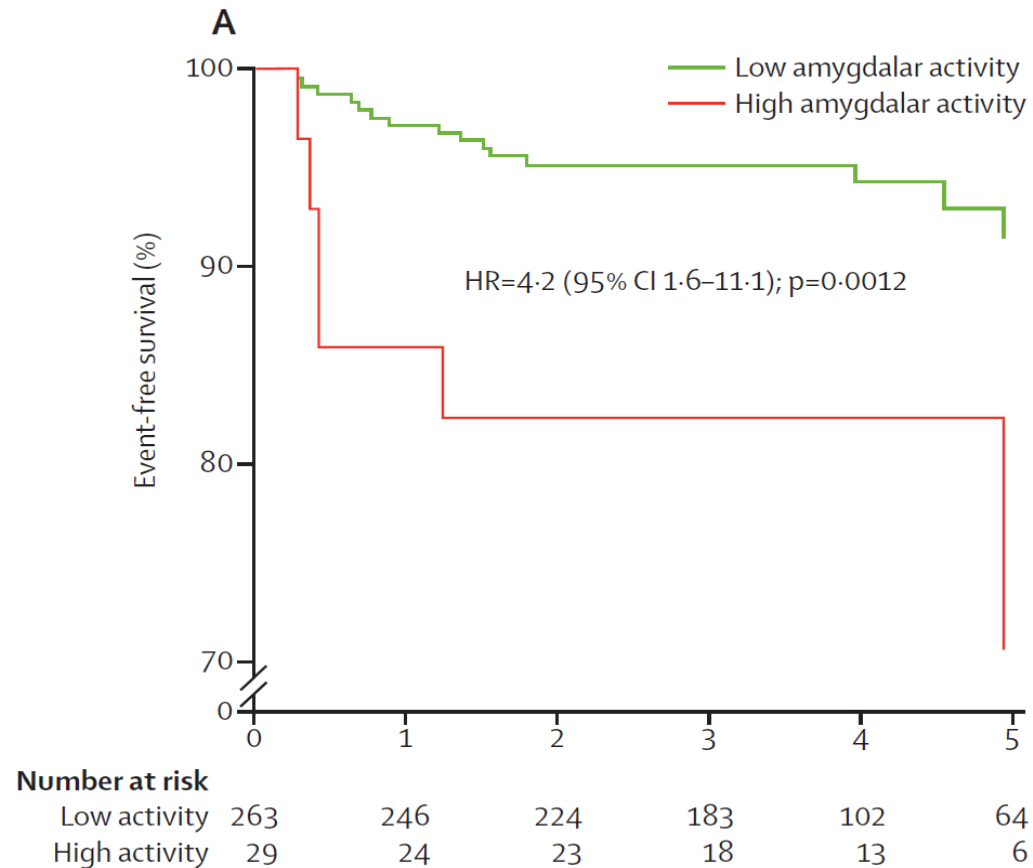
Tawakol et al., Lancet 2017;389: 834-45.

Stress und KHK: Pathomechanismen



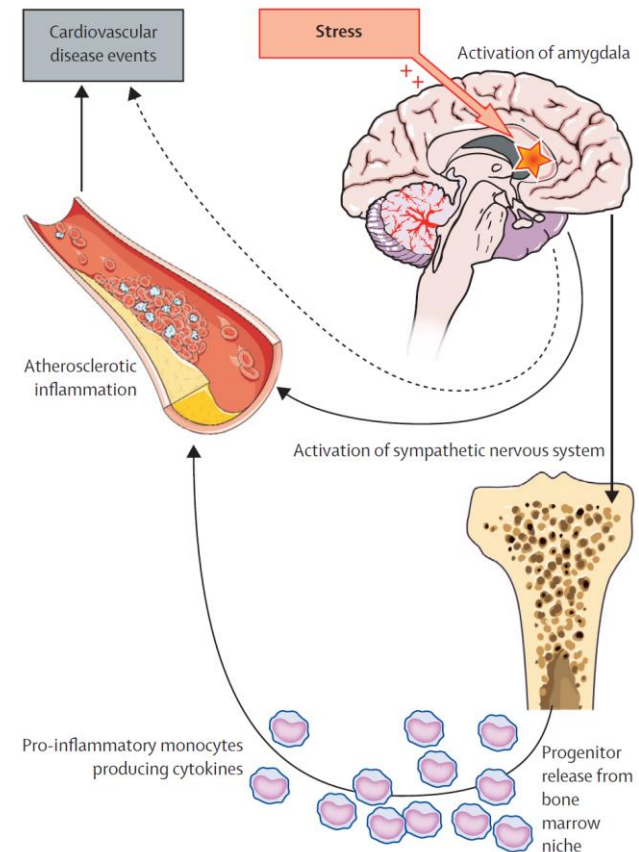
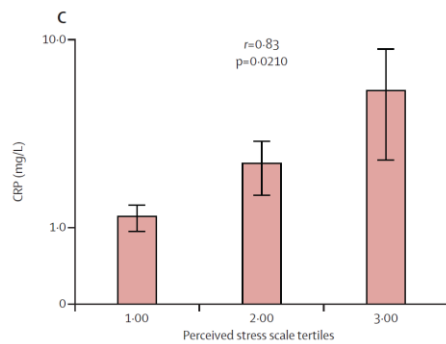
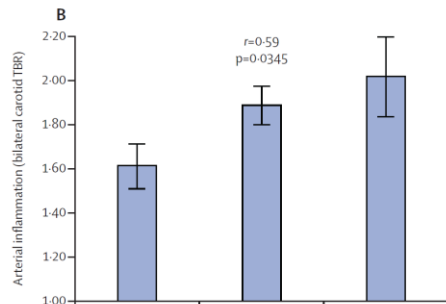
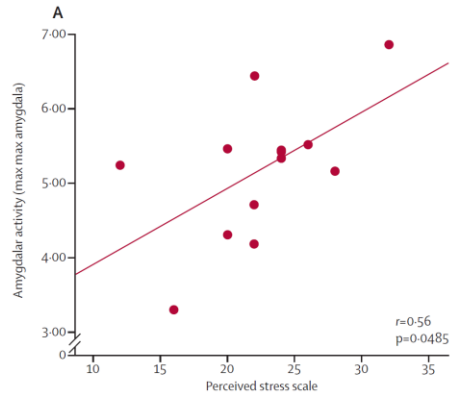
Tawakol et al., Lancet 2017;389: 834-45.

Stress und KHK: Pathomechanismen



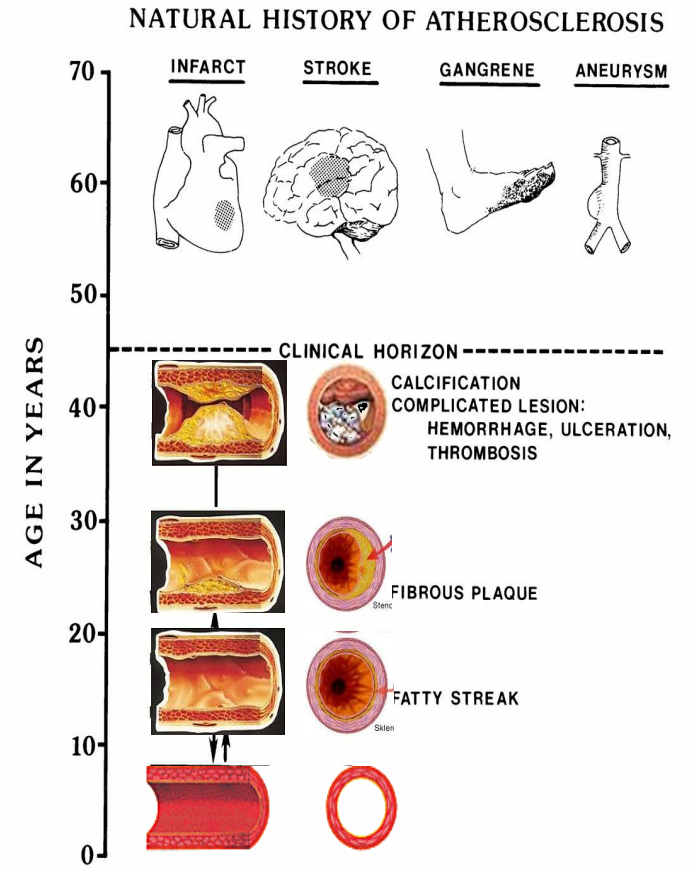
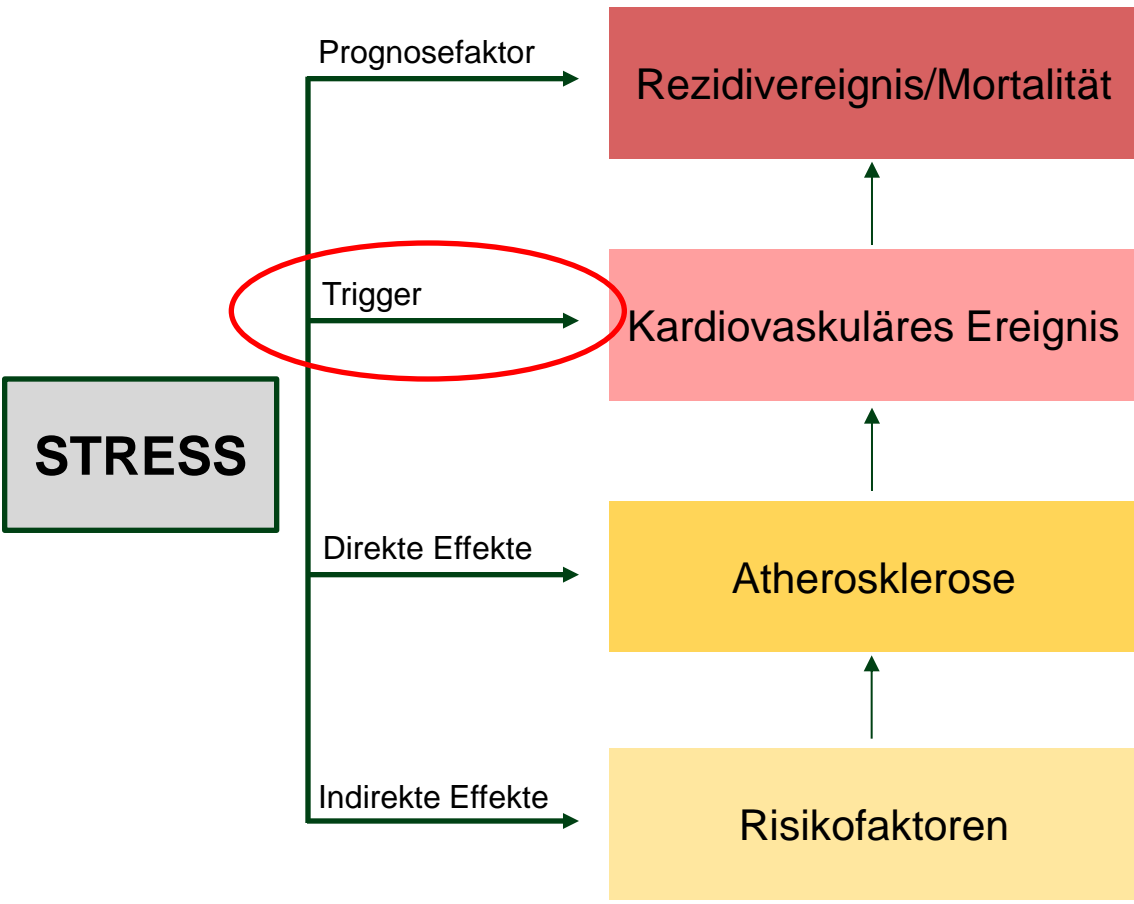
Tawakol et al., Lancet 2017;389: 834-45.

Stress und KHK: Pathomechanismen



Tawakol et al., Lancet 2017;389: 834-45.

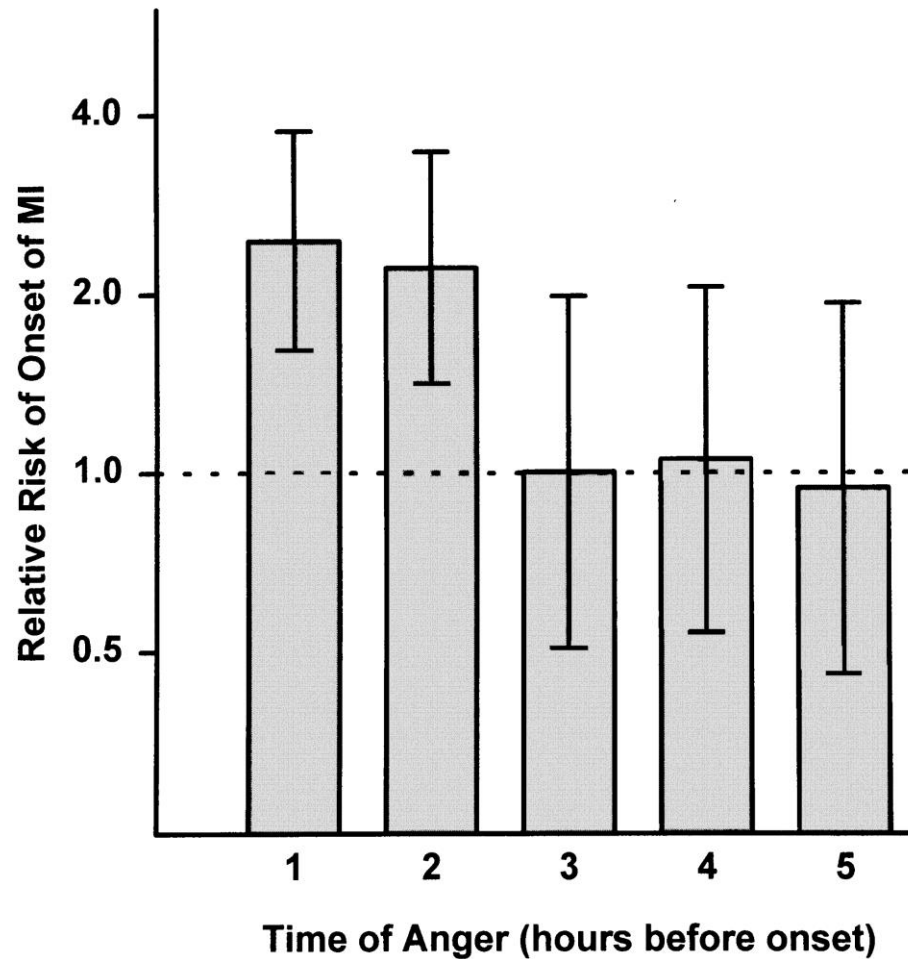
Stress & kardiovaskuläre Erkrankungen



Mod. nach Steptoe, Kivimäki, Nat Rev Cardiol 2012; 9:360-70.

McGill, Am J Clin Nutr 2000

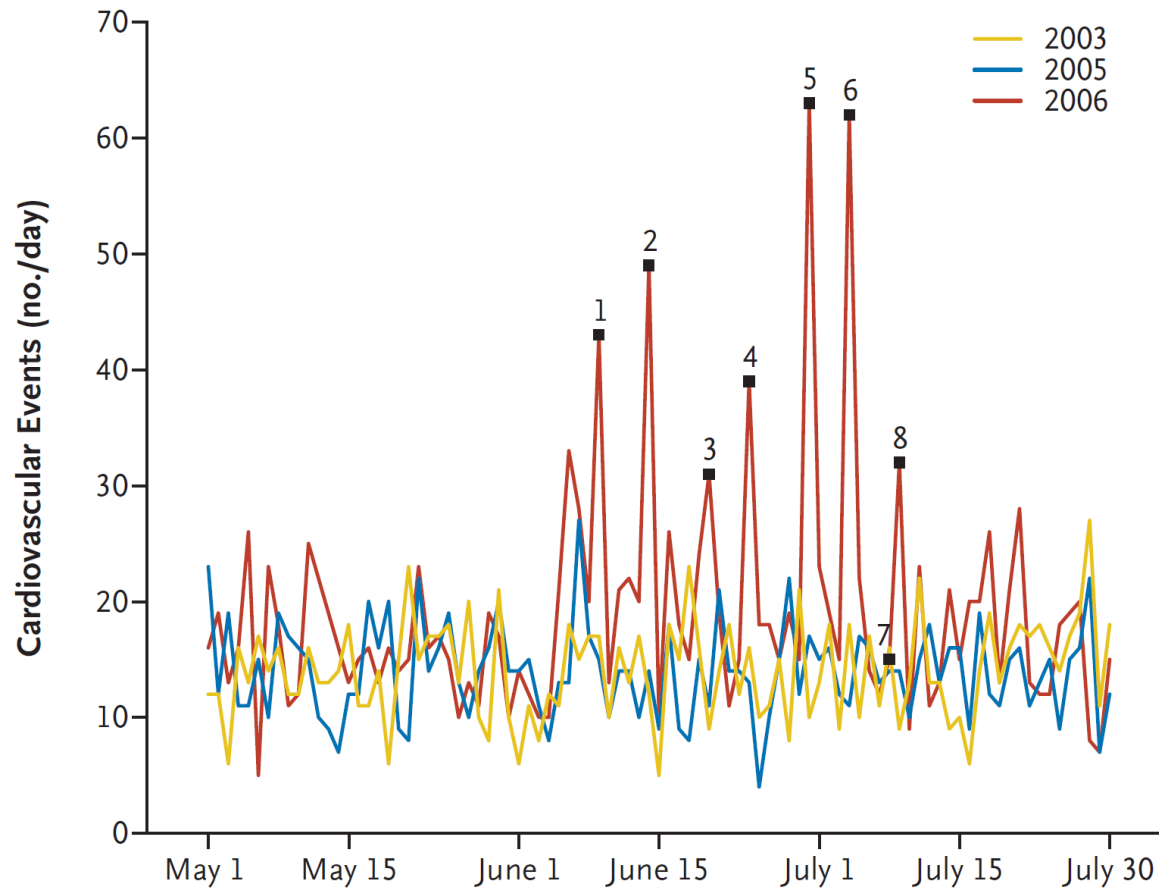
„Ärger“ und Herzinfarkttrisiko



Mittlemann et al., Circulation 1995

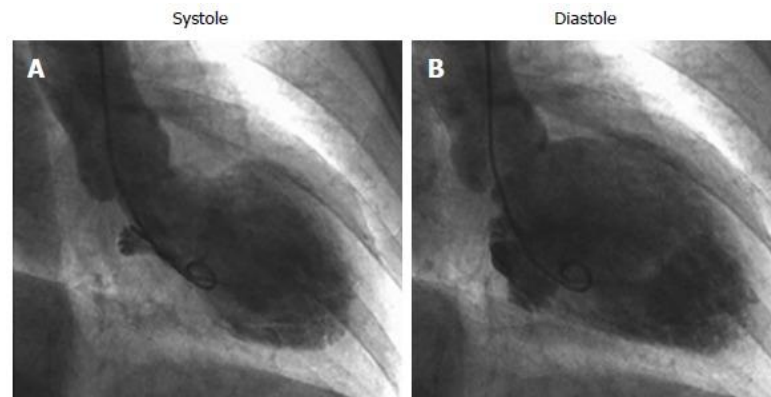
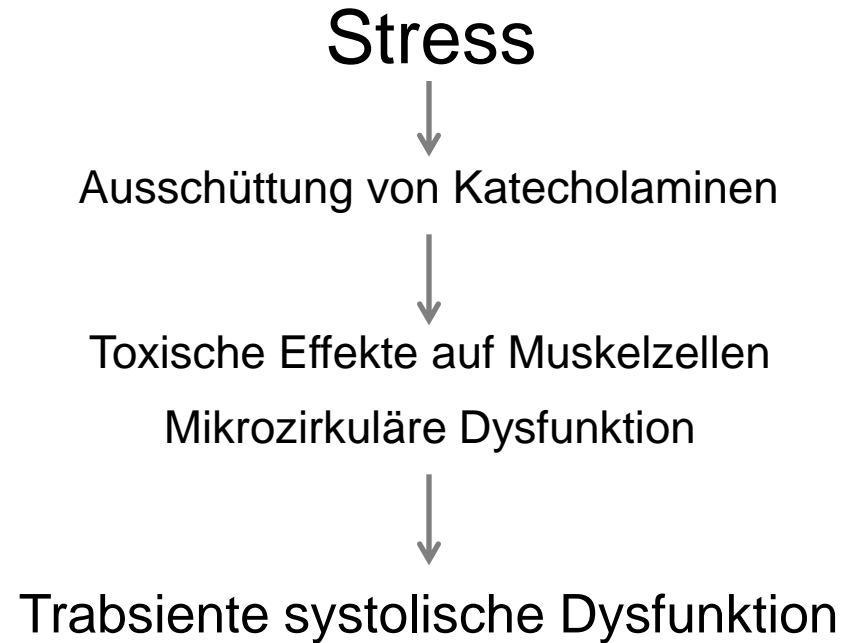


Fußball-WM 2006



Wilbert-Lampen et al., NEJM 2008

„Tako-Tsubo-Kardiomyopathie“



Komamura et al., World J Cardiol 2014



Auslöser von Vorhofflimmern	%
Psychischer Stress	54
Körperliche Anstrengung	42
Müdigkeit	41
Alkohol	34
Weißwein	16
Rotwein	26
Spirituosen	26
Kaffee	25
Infektionen	22
Kalte Getränke	8
Lebensmittel	18
Kein Auslöser	15

Hansson et al., BMC Cardiovascular Disorders 2004

Auslöser von Vorhofflimmern



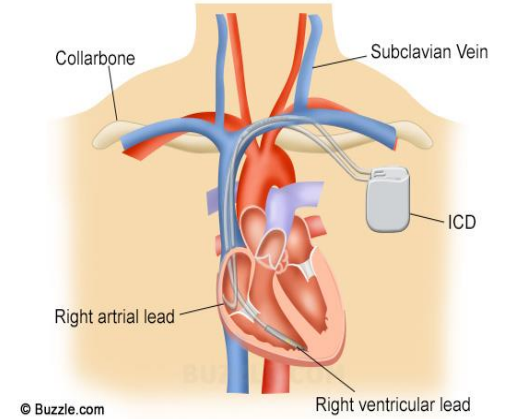
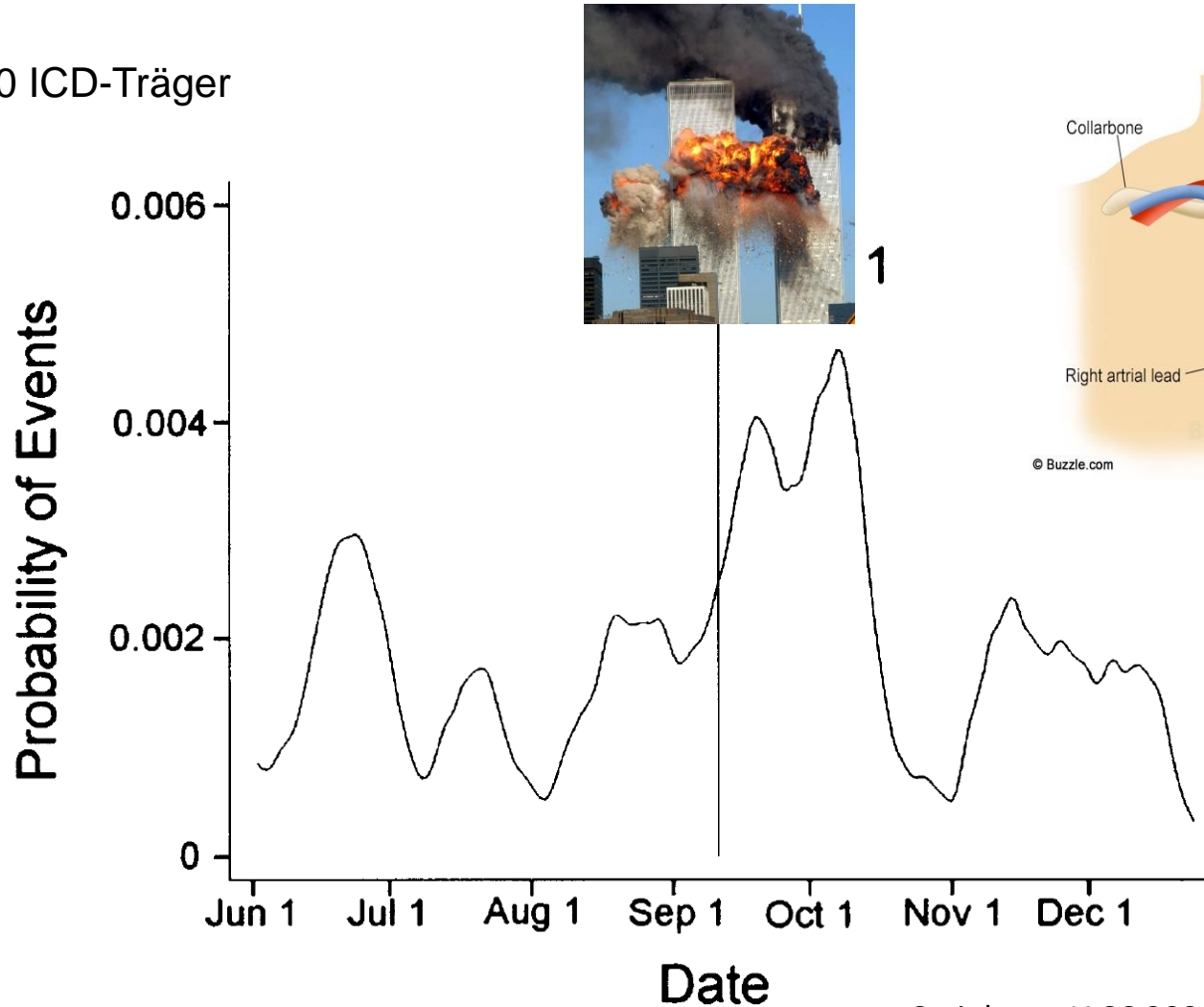
	OR (adjustiert)	95 % CI	p value
Zufriedenheit	0.12	0.06 – 0.22	< 0.0001
Traurigkeit	5.59	3.20 – 9.75	<0.0001
Ärger	4.46	2.38 – 8.36	0.004
Stress	3.07	1.53 – 6.13	0.002
Ungeduld	3.07	1.53 – 6.13	0.002
Angst	4.41	1.80 – 10.78	0.001
Hunger	0.98	0.68 – 1.40	0.90

Lampert, JACC 2014

Stress & ventrikuläre Tachykardien

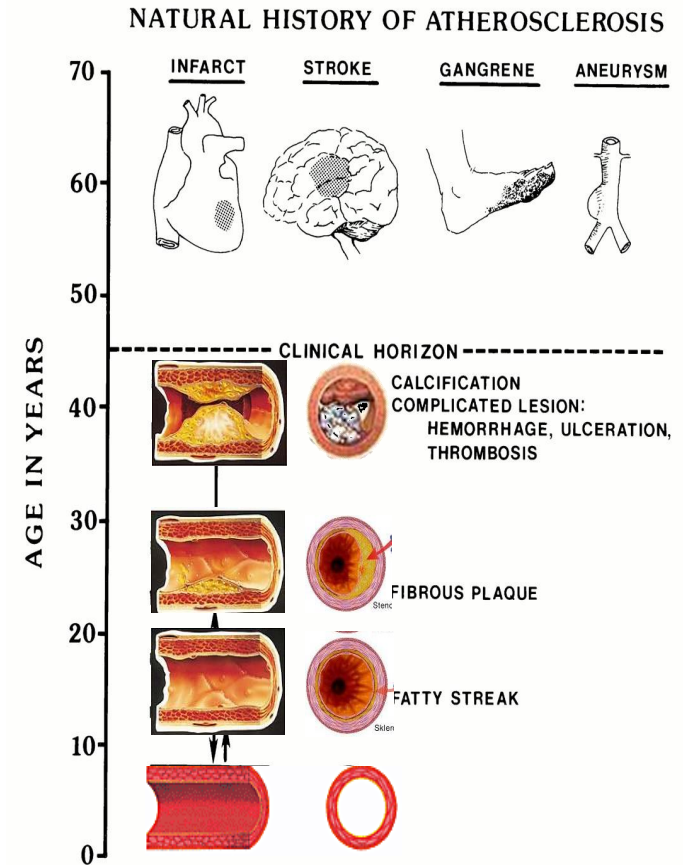
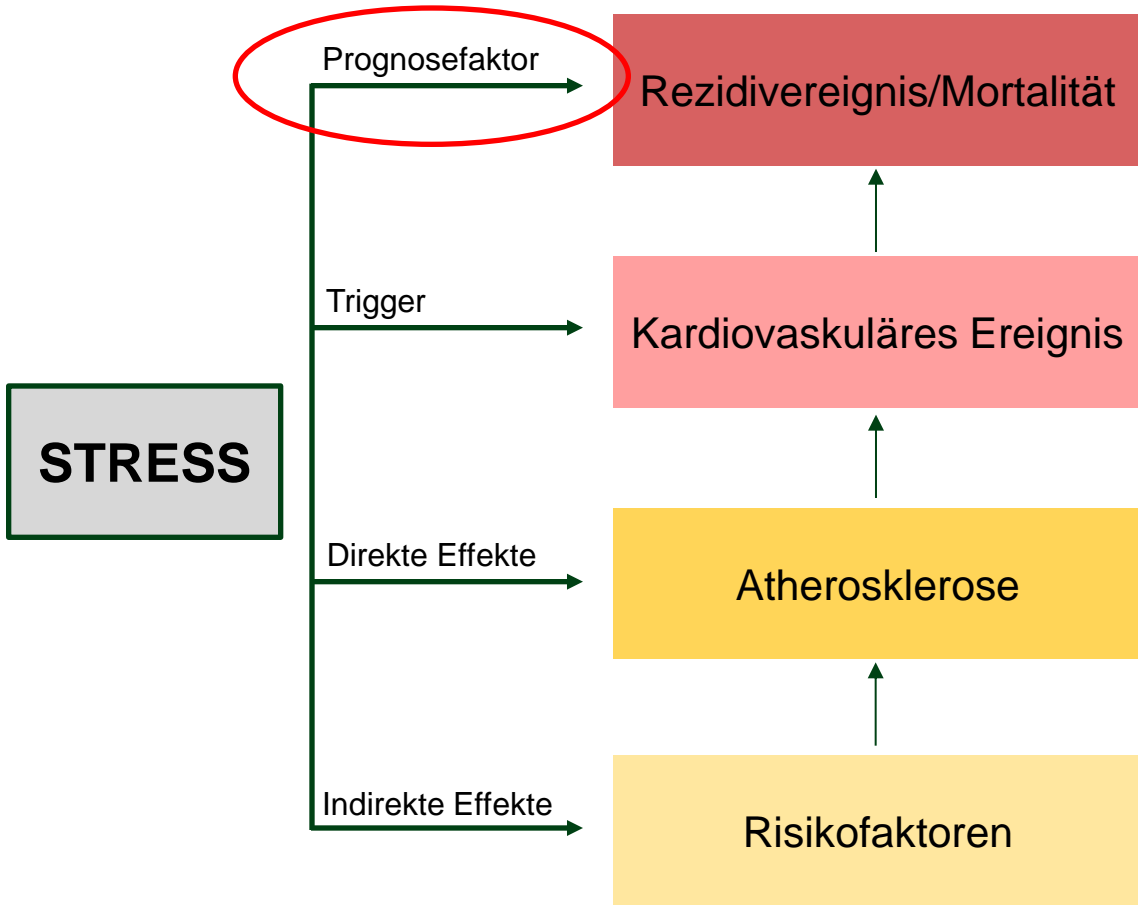


n=200 ICD-Träger



Steinberg, JACC 2004

Stress & kardiovaskuläre Erkrankungen

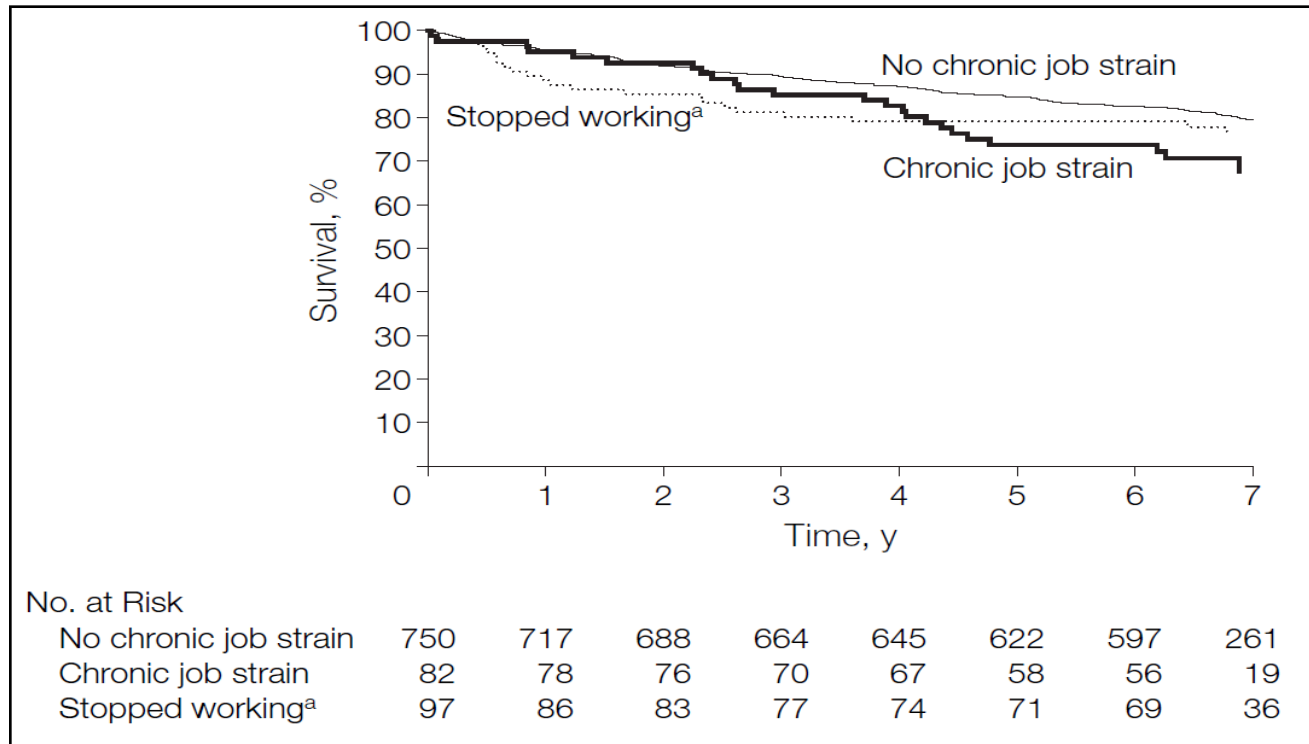


McGill, Am J Clin Nutr 2000

Stress und Rezidivereignisse



n=972 mit Z.n. erstmaligem Myokardinfarkt



Chronic job strain remained an independent predictor of recurrent CHD in a multivariate model adjusted for 26 potentially confounding factors (HR, 2.00; 95% CI, 1.08-3.72).

Aboa-Eboule et al., JAMA 2007;298: 1652-60.

Recommendation	Class ^a	Level ^b	Ref ^c
Psychosocial risk factor assessment, using clinical interview or standardized questionnaires, should be considered to identify possible barriers to lifestyle change or adherence to medication in individuals at high CVD risk or with established CVD.	IIa	B	90–92

Piepoli et al., Eur Heart J 2016; 37:2315–81

Zusammenfassung



- Epidemiologische, experimentelle und Interventionsstudien sowie Plausibilitätserwägungen legen nahe, dass psychosozialer Stress einen unabhängigen Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen darstellt.
- Im Alltag wird der Einfluss psychosozialer Stressoren klar unterschätzt
- Die Abfrage psychosozialer Stressoren sollte integraler Bestandteil der Anamnese-Erhebung sein bei Patienten mit bekannter oder vermuteter kardiovaskulärer Erkrankung.



Vielen Dank !