

**Psychosozialer Streß und  
Herz-Kreislauf-Risiken:  
Neue Einsichten in  
komplexe Wirkmechanismen**

Rensing L

*Blickpunkt der Mann 2007; 5 (1)*

12-18

**Homepage:**

**[www.kup.at/dermann](http://www.kup.at/dermann)**

**Online-Datenbank mit  
Autoren- und Stichwortsuche**

**Krause & Pachernegg GmbH  
Verlag für Medizin und Wirtschaft  
A-3003 Gablitz**

Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf  
Erscheinungsort: 3003 Gablitz

# Psychosozialer Streß und Herz-Kreislauf-Risiken: Neue Einsichten in komplexe Wirkungsmechanismen

L. Rensing

*Psychosozialer Streß in der Familie und am Arbeitsplatz hat in den Industrieländern gravierende Folgen für Gesundheit, Gesundheitssysteme und Ökonomie. Bei Männern wird vor allem durch Streß am Arbeitsplatz das Risiko erhöht, an Herz-Kreislauf-Störungen, insbesondere an Arteriosklerose zu erkranken. Dieser Einfluß von psychosozialen Streß und Depressionen, die oft als Folge davon auftreten, ist in vielen Studien, zum Beispiel in der Interheart-Studie (2004), eindeutig belegt. In dem Netzwerk der Faktoren, die Arteriosklerose begünstigen, spielen streß-induzierte Veränderungen von neuronalen, hormonellen und molekularen Prozessen eine wichtige Rolle. Hier sollen vor allem die Wirkungen von Streßhormonen, Blutdruck, inflammatorischen Zytokinen und oxidativem Streß auf die Gefäßwand und die Plaquebildung in ihren molekularen Wirkungsmechanismen dargestellt werden. Ein vertieftes Verständnis dieser Prozesse auf den verschiedenen Ebenen ist von zentraler Bedeutung im Hinblick auf Prävention und Therapie von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, deren Ansätze kurz skizziert werden.*

*In industrial countries, psychosocial stress mainly at work and in the family causes health risks. These risks represent major threats to the national health systems and economies. A significantly elevated risk concerns heart and vascular diseases, particularly atherosclerosis whose dependence on stress is well-documented, for example in the recent Interheart Study (2004). Within the network of factors which enhance atherosclerosis, stress-induced changes of neuronal, hormonal and molecular processes play important roles. A focus is laid, therefore, on the effects of stress hormones, blood pressure, inflammatory cytokines and oxidative stress on the vascular system. Insights into these processes are of particular importance with respect to prevention and therapy of atherosclerosis. New approaches are briefly summarized. **Blickpunkt DER MANN 2007; 5 (1): 12–8.***

In den Industrieländern gibt es eine Fülle von Erhebungen und Daten über psychosozialen Streß, insbesondere zum Thema „Streß am Arbeitsplatz“. In Deutschland werden derartige Befragungen beispielsweise von der Deutschen Angestellten-Krankenkasse (DAK) und den Gewerkschaften durchgeführt. Dabei zeigt sich, daß die sozialen Beziehungen am Arbeitsplatz – geringe Anerkennung und Gestaltungsspielraum sowie Angst vor Arbeitsplatzverlust – eine dominierende Rolle spielen [1]. Sozioökonomische Unterschiede und der Grad der Selbstbestimmung der Arbeit sind für das Ausmaß von Streß von großer Bedeutung [2]. Die Krankheitsfolgen bei wenig selbstbestimmter Arbeit, wie bei ungelerten Arbeitskräften oder Reinigungspersonal, sind deutlich höher als bei dem Manager, der früher im Ruf stand, durch Streß ein hohes Herzinfarktrisiko einzugehen. Auf der anderen Seite können Anerkennung der Arbeitsleistung und ein gewisser Handlungsspielraum der Beschäftigten deren Krankheitsrisiko deutlich mindern. Die Arbeitsplatzumgebung – Lärm, Schadstoffe in der Luft, Hitze – spielt ebenso eine Rolle, genauso wie die soziale Einbindung am Arbeitsplatz und in der Familie. Diese ist selbst eine Ursache zahlreicher Konflikte und damit Quelle von Streß. Der Verlust eines Familienmitglieds oder die Pflege von demenzerkrankten Angehörigen ist eine besonders schwere psychische Belastung, die oft mit Depressionen und damit verbundenen Herz-Kreislauf-Risiken einhergeht.

Die gesellschaftlichen Bedingungen, in denen Streß entsteht, sei es in der Familie, in der Schule, am Arbeitsplatz oder im öffentlichen Leben, ebenso die Frage, welche gesellschaftlichen Gruppen von Streß am stärksten betroffen sind, wie solche mit niedrigem so-

zioökonomischem Status, Migranten oder Frauen, sind wichtige medizinisch-soziologische Themen [3, 4].

Es konnte gezeigt werden, daß sich frühe Belastungen – während der Schwangerschaft durch Streßzustände der Mutter und in der frühen Kindheit durch Vernachlässigung oder Gewalt – oft prägend im Erwachsenenleben auswirken [5]. Dabei wird langfristig eine Streßhormonachse mit Kortisol als wichtigstem Hormon sensitiviert – was mit Angst- und Depressionszuständen verbunden ist [6]. Die transgenerationale Weitergabe von Verhaltensweisen, wie Gewaltanwendung, beruht zum Teil auf solchen frühkindlichen Erfahrungen von Gewalt (Programme zur Prävention dieser Entwicklungen siehe [7]).

## Streß und Gesundheitsrisiken

Die gesundheitlichen Risiken sowohl von psychosozialen Belastungen als auch von physischen/zellulären Streßzuständen betreffen ein breites Spektrum von psychischen/somatischen Erkrankungen [8]. Das gilt insbesondere für Dauerstreß, aber auch für kurze traumatische Streßerfahrungen. Die Entstehung von streßbeeinflussten Erkrankungen ist in der Regel multifaktoriell bedingt. Daran sind oft sowohl psychosomatische wie auch somatopsychische Wechselwirkungen beteiligt. Solche Wechselwirkungen haben beispielsweise zur Folge, daß nach Herzinfarkt, Krebs oder Asthmaanfällen Gefühle von Angst und Depression auftreten, die wiederum somatische Auswirkungen nach sich ziehen können (*Circulus vitiosus*, Selbstverstärkung). Zum Einfluß von psychosozialen Streß kommen genetische und soziale Faktoren hinzu, wie der Lebensstil (Rauchen, Alkoholkonsum, Eßgewohnheiten, Bewegung), Umgebungsstressoren (Lärm, Hitze, Schadstoffe, Strahlung, Bakterien-/Vireninfekte) sowie frühkindliche Streßerfahrungen, Geschlecht und Ethnie. Unter den streßbeeinflussten psychischen Störungen sind vor allem posttraumatische Belastungsstörungen (PTSD),

Aus dem Institut für Zellbiologie, Biochemie und Biotechnologie der Universität Bremen

Korrespondenzanschrift: Prof. Dr. Ludger Rensing, Institut für Zellbiologie, Biochemie und Biotechnologie, Universität Bremen, D-28344 Bremen, Postfach 330 440, E-Mail: rensing@uni-bremen.de

Angst- und Schlafstörungen sowie Depressionen zu nennen, unter den streßbeeinflussten somatischen Erkrankungen vor allem Herz-Kreislauf-Störungen (Arteriosklerose, Hypertonie, Herzinfarkt, Schlaganfall, Hörsturz), chronische Entzündungen (Asthma, Neurodermitis, Magenschleimhautentzündung, Colitis, Morbus Crohn, Arthritis, Pankreatitis u. a.) und Diabetes mellitus Typ 2 [9]. Zwischen psychischen Störungen wie Depressionen und somatischen Erkrankungen wie Adipositas, Diabetes und Arteriosklerose bestehen darüber hinaus deutliche Wechselwirkungen. Im folgenden soll der Einfluß von Streß auf Herz-Kreislauf-Erkrankungen stellvertretend für andere Gesundheitsrisiken genauer dargestellt werden.

### Risiken für das Herz-Kreislauf-System

Arbeitsplatzbezogener Streß ist der am meisten untersuchte chronische Lebensstreß – auch in bezug auf seine Folgen für das Herz-Kreislauf-System. Abhängig von sozialem Status, Selbstbestimmung der Arbeit und Geschlecht unterscheiden sich die Risiken für Herz-Kreislauf-Störungen [10, 11].

Frühere Studien, aber auch eine besonders umfangreiche, kürzlich publizierte Studie (Interheart Study [11]), zeigen, daß Männer meist mehr betroffen sind (Abb. 1): vor allem bei anhaltendem Streß während der Arbeit liegt das Herzinfarktrisiko um den Faktor 2,3 höher als bei nicht gestreßten Kontrollen, bei Frauen dagegen nur um den Faktor 1,16. Streß im häuslichen Bereich erhöht das Risiko bei Männern um den Faktor 2,4, bei Frauen um den Faktor 1,9, während finanzieller Streß und belastende Lebensereignisse das Herzinfarktrisiko um das 1,3fache (Männer und Frauen) bzw. um das 1,5fache (Männer) und 1,4fache (Frauen) steigern.

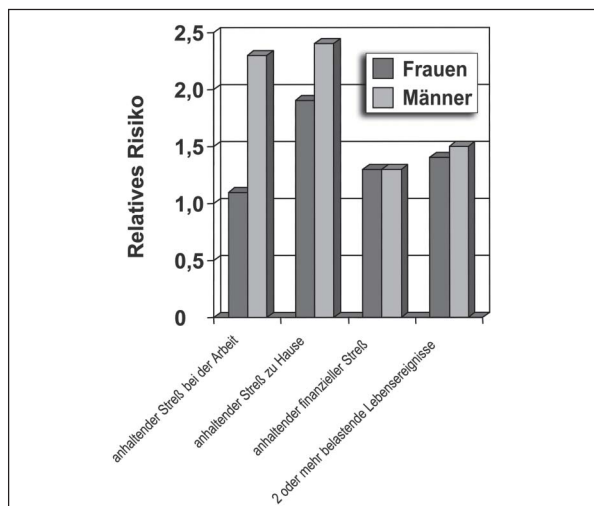
Depressionen haben ebenfalls ein deutlich höheres Risiko zur Folge [12–14]. In der Interheart-Studie ist es um das 1,5fache erhöht. In den Studien zur Korrelation

zwischen Depression und kardialen Erkrankungen lagen die kardialen Risiken je nach Festlegung der depressiven Symptome zum Teil wesentlich höher (4- bis 5fach erhöht) als die der Kontrollgruppen. Mehrere Studien berichten außerdem, daß depressive Patienten nach überstandem Herzinfarkt ein erhöhtes Risiko für neuerliche Angina pectoris oder kardialen Tod aufweisen. Auch bei nicht durch Depression vorbelasteten Patienten verursacht ein Herzinfarkt häufig depressive Stimmungen, die sich negativ auf den Heilungs- und Erholungsprozeß auswirken können und sogar ein erhöhtes Risiko für einen weiteren Infarkt darstellen: In einer kürzlich veröffentlichten Studie [15] zeigten 25,7 % der Patienten in dem Jahr nach einem Herzinfarkt milde Depressionssymptome, 13,9 % moderate und 4 % zunehmende Symptome. Vor allem die letztgenannte Gruppe wies ein signifikant erhöhtes Risiko (2,7fach) für eine erneute kardiale Störung auf. Daher erscheint es angebracht, Patienten nach einem Herzinfarkt zu depressiven Symptomen zu befragen und gegebenenfalls eine Psycho- oder Pharmakotherapie vorzuschlagen. Bei Behandlung mit Antidepressiva waren die selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) besser als die nicht-selektiven [16]. Auf der anderen Seite hatte die Behandlung von Herzinfarktpatienten mit Betablockern keine Auswirkungen auf Depressionssymptome [17].

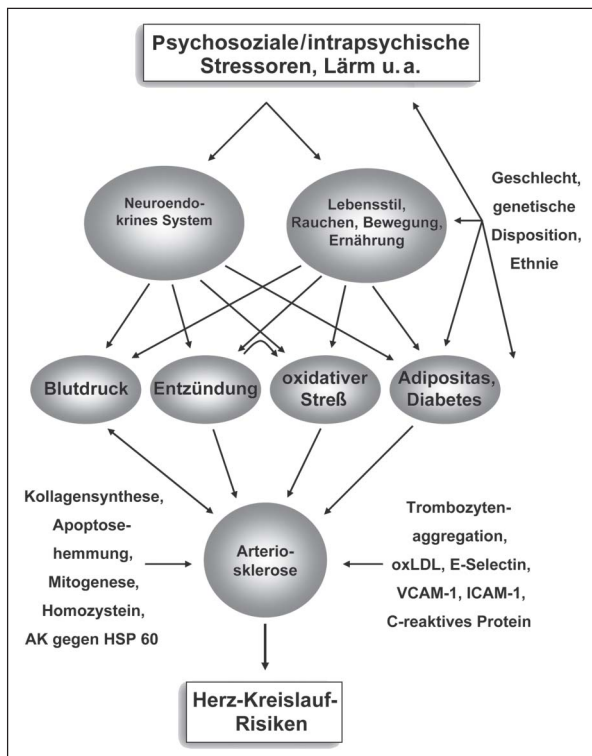
Auf die Bedeutung der sozialen Stellung der Betroffenen und auf andere Faktoren (fehlende Anerkennung, geringe Entscheidungsfreiheit u. a.) wurde schon weiter oben hingewiesen. Die Gründe für das erhöhte Herz-Kreislauf-Risiko bei Männern im Vergleich zu Frauen durch Streß am Arbeitsplatz sind noch nicht klar. Einerseits vermutet man, daß weibliche Hormone wie Prolaktin und Oxytocin das Verhalten in Richtung positive soziale Interaktionen beeinflussen und so einen besseren Umgang mit Streß begünstigen. Andererseits scheinen auch manche Folgen von Streß für das Herz-Kreislauf-System durch Östrogene vermindert zu werden, z. B. durch antiarteriosklerotische Wirkungen, während bei Männern anscheinend der oxidative Streß geschlechtsspezifisch erhöht ist und dadurch das Arterioskleroserisiko verstärkt [18].

### Wirkungsmechanismen von psychosozialen Streß auf das Herz-Kreislauf-System

Chronischer psychosozialer Streß am Arbeitsplatz und in der Familie sowie einschneidende Lebensereignisse wirken wesentlich über das neuroendokrine System (Abb. 2), vor allem über den Sympathikus und das Nebennierenmark mit den dort hauptsächlich abgegebenen Transmittern/Hormonen Noradrenalin und Adrenalin, über die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden- (HPA-) Achse mit Kortisol als wichtigstem Effektorhormon, aber auch über zahlreiche weitere Hormone, wie Arginin-Vasopressin (AVP), Angiotensin II (AngII) und Aldosteron [8]. Streß und Depressionen verändern jedoch auch oft den Lebensstil im Sinne von erhöhtem Suchtpotential (Rauchen, Alkoholkonsum, Essen) und verringerter Bewegung, was sich wiederum auf Lunge bzw. Leber oder auf die Entstehung von Adipositas und damit auf das Risiko auswirkt, an Diabetes mellitus Typ 2 zu erkranken, was mit Arteriosklerose positiv korreliert ist. Veränderungen der Thrombozytenfunktion und deren erhöhte Aktivierung durch Adrenalin/Noradrenalin wurden bei



**Abbildung 1:** Psychosoziale Faktoren und Herzinfarkt in der Interheart-Studie. Der Wert 1 repräsentiert dabei den Kontrollwert der nicht gestreßten Personen. Reprinted from The Lancet, vol 364, Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S, Sliwa K, Zubaid M, Almahmeed WA, Blackett KN, Sitthi-amorn C, Sato H, Yusuf S; INTERHEART investigators. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (INTERHEART study): case-control study; 953–62. Copyright 2004, with permission from Elsevier.



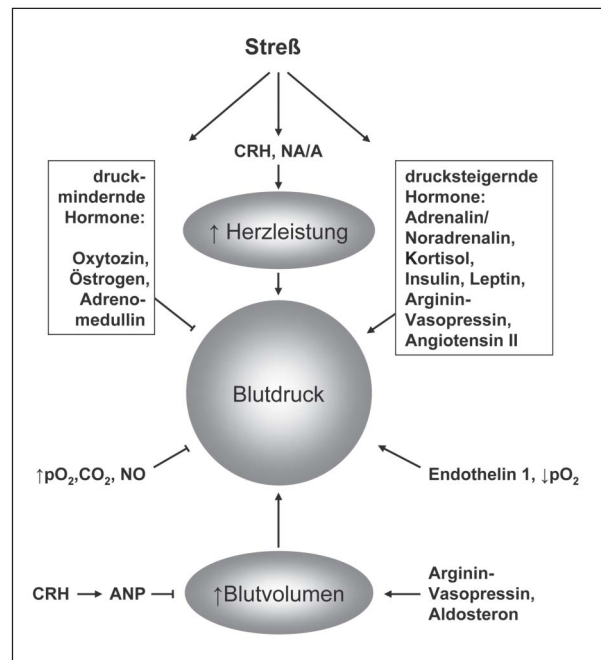
**Abbildung 2:** Streßbeeinflusste wichtige Arteriosklerosefaktoren sowie weitere wichtige Einflußgrößen. ICAM-1: Intercellular Cell Adhesion Molecule 1; VCAM-1: Vascular Cell Adhesion Molecule 1.

Patienten festgestellt, die zugleich an einer koronaren Herzerkrankung und Depressionen litten. Auch eine Verminderung der Parasympathikusaktivität und Herzfrequenzvariabilität (HFV) wurde bei depressiven Patienten gefunden – verbunden mit einem Risiko für Arrhythmien.

### Erhöhter Blutdruck

Unter andauerndem psychosozialen Streß erhöht das neuroendokrine System den Blutdruck, der sich fördernd auf die Arteriosklerose auswirkt (Abb. 2, 3). Zu den blutdrucksteigernden Neurotransmittern/Hormonen gehören Noradrenalin und Adrenalin, die die Pulsfrequenz und Kontraktilität des Herzens (Herzleistung) erhöhen, Kortisol, das in niedriger Konzentration die Reaktion der Rezeptoren auf Noradrenalin/Adrenalin verstärkt (permissive Wirkung) sowie Arginin-Vasopressin und Angiotensin II, die zusammen mit Noradrenalin/Adrenalin vor allem periphere Gefäße verengen und dadurch den Druck im zentralen Gefäßbereich erhöhen. Dabei stimuliert Angiotensin II – zusammen mit Noradrenalin, Vasopressin, Insulin u. a. – in den Endothelzellen die Produktion von Endothelin-1, das gefäßverengend wirkt, längerfristig die Proliferation von Gefäßzellen erhöht und damit die Arteriosklerose fördert. Angiotensin II stimuliert außerdem die Kontraktionsrate des Herzmuskels und die Produktion von Aldosteron in der Nebennierenrinde, das zusammen mit Arginin-Vasopressin das Blutvolumen und damit den Blutdruck steigert, indem es u. a. die Na<sup>+</sup>-Resorption aus der Niere und damit den Rückfluß von Wasser aus dem Harn erhöht.

Zu den blutdruckmindernden Hormonen/Neuropeptiden, die auch durch Streß induziert werden und vermutlich etwas verzögert die ersten blutdrucksteigernden



**Abbildung 3:** Überblick über einige streßbeeinflusste Neurotransmitter, Hormone und Signalsubstanzen, die den Blutdruck beeinflussen. Der Blutdruck wird wesentlich über die Herzleistung, die Gefäßweite, vor allem der peripheren Gefäße, sowie über das Blutvolumen kontrolliert. Er wird außerdem durch ein neuronales Regelsystem reguliert (nicht dargestellt). ANP: Atrial Natriuretische Peptide; CRH: Corticotropin-releasing Hormone; NA: Noradrenalin.

den Wirkungen abschwächen, gehören das Corticotropin-releasing Hormone (CRH), das zwar im Herzen die Kontraktilität erhöht, aber dort auch die Synthese von Atrial Natriuretische Peptide (ANP) stimuliert. Unterstützt wird CRH dabei von verwandten Peptiden, den Urokortinen (Ucn). ANP erhöht daraufhin die Natriumexkretion und Wasserausscheidung in der Niere, verringert die Wasser- und Natriumaufnahme durch den Darm, hemmt die AVP- und Aldosteronproduktion und bewirkt so eine Reduktion des Blutvolumens und -drucks.

Ein erhöhter Blutdruck und Adrenalin/Noradrenalin führen normalerweise nach einer bestimmten Zeit wieder zu einer Gefäßerweiterung und damit zu einer Senkung des Blutdrucks. Das geschieht einerseits über Barorezeptoren und neuronale Mechanismen, andererseits dadurch, daß in den Gefäßen die Stickstoffmonoxid- (NO-) Konzentration durch Aktivierung der endothelialen NO-Synthase (eNOS) erhöht wird. Auch Östrogen beeinflusst die Synthese von eNOS positiv [19]. NO wirkt über eine Guanylylcyclase (cGMP) und eine dadurch aktivierte Proteinkinase (PKG) stimulierend auf eine Kalziumpumpe, die die Kalziumkonzentration in den glatten Muskelzellen der Gefäße reduziert und sie so entspannt. NO hemmt außerdem den Transkriptionsfaktor NFκB (nuclear factor κB), der Gene für proinflammatorische Zytokine und Zelladhäsionsmoleküle aktiviert, die an arteriosklerotischen Prozessen beteiligt sind [20].

Chronischer Streß stört diese Balance der Regulationsmechanismen und verschiebt sie zugunsten der blutdrucksteigernden Faktoren. Der auf diese Weise chronisch erhöhte Blutdruck (Hypertonie) schädigt das Endothel durch oxidativen Streß und erhöhten Scherstreß und kann dadurch die Arteriosklerose fördern.

### **Entzündungsprozesse und oxidativer Streß**

Eine noch wichtigere Rolle bei der Entstehung von Arteriosklerose spielen Entzündungsprozesse, die bei Streß durch das neuroendokrine System, durch den Lebensstil und möglicherweise durch vermehrte Infektionen aufgrund der Hemmung des Immunsystems [21] gefördert werden. Entzündungsprozesse werden durch Entzündungszytokine wie Interleukin-1 (IL-1) und -6 (IL-6) sowie den Tumornekrosefaktor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) in Gang gesetzt, die bei Streß vor allem durch ein Neuropeptid (Substanz P) ausgeschüttet werden. Die Entzündungszytokine wirken einerseits positiv auf die eigene Produktion zurück und stimulieren andererseits die HPA-Achse, insbesondere die Produktion von CRH, dem zentralen Neuropeptid bei der Übermittlung von Streß. CRH aktiviert darüber hinaus direkt Entzündungsprozesse, sodaß bei Streß gleich zwei Verstärkermechanismen (positive Rückkopplungen) wirksam werden. Auch Bakterien, wie *Chlamydia pneumoniae*, können einen Beitrag zu den Entzündungsprozessen im Gefäßsystem leisten [22]. Eine wichtige protektive Rolle gegen Entzündungen spielen antiinflammatorische Zytokine wie Interleukin-10 und Transforming Growth Factor  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) [23], deren Wirksamkeit für Therapien zur Zeit analysiert wird.

Mit den entzündlichen Prozessen, aber auch mit dem neuroendokrinen System, in kausalem Zusammenhang steht der oxidative Streß, der durch die Produktion von reaktiven Sauerstoff- und Stickstoffspezies (ROS/RNS) charakterisiert ist. Er entsteht einerseits durch Makrophagen, die in die Intima eingedrungen sind und dort ROS abgeben, ebenso wie durch die dort aufgenommenen oxidierten LDL-Partikel (oxLDL, siehe weiter unten). Außerdem wird durch Angiotensin II die NADH-Oxidase in den Endothelzellen stimuliert, die ebenfalls ROS erzeugt. ROS/RNS schädigen die Endothelzellen und regen zunächst glatte Muskelzellen zur Proliferation an. Dieser oxidative Streß führt zu einer altersabhängigen Schädigung der Gefäßwände, die das Risiko für Bluthochdruck und Arteriosklerose drastisch verstärkt. Oxidativer Streß führt zu einer Beeinträchtigung der Gefäßdilatation und des endothelialen Wachstums, zu vermehrter Apoptose, Migration von Endothelzellen und Aktivierung der Entzündungsreaktion und zur späteren proliferativen Seneszenz von Endothel- und glatten Muskelzellen [24]. Besonders in den arteriosklerotischen Plaques findet man daher glatte Muskelzellen, die Marker für diese Seneszenz aufweisen, wie die seneszenzassoziierte Beta-Galaktosidase, vermehrte Inhibitoren der Proliferation wie p16, p21 und pRb sowie verkürzte Telomere. Letzteres ist deutlich mit Arteriosklerose korreliert [25]. Interessant ist in diesem Zusammenhang auch, daß psychosozialer Streß bei Müttern mit chronisch kranken Kindern ebenfalls zu einer Erosion der Telomere – und damit zur proliferativen Seneszenz beiträgt [26]. Daher sind der oxidative Streß und seine Prävention eines der zur Zeit vielfach analysierten und diskutierten Themen in der Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen [24].

### **Kalzifizierungsprozesse**

Arteriosklerotische Kalzifizierungsprozesse, gemeinhin als „Arterienverkalkung“ bezeichnet, sind wahrscheinlich eher Folgen der weiter oben genannten Faktoren. Kalzifizierungsprozesse sind durch Anreicherung vor allem von Kalziumphosphat in der Intima,

aber auch anderen Schichten der Gefäßwand charakterisiert und resultieren aus einer Anzahl verschiedener Faktoren, wie modifiziertem LDL, oxidativem Streß, proinflammatorischen Zytokinen, anorganischem Phosphat, Kalzium, Vitamin D<sub>3</sub>, Glukokortikoiden und apoptotischen Prozessen, während Pyrophosphat, Biphosphonate, Matrix Gla- ( $\gamma$ -Carboxyglutaminsäure-) Proteine, Fetuin A, Osteopontin und Statine der Kalzifizierung entgegenwirken [27]. Die Kalzifizierung scheint für das Aufreißen von Plaques und damit für die Entstehung von Thrombosen weniger wichtig zu sein als die Plaquegröße, ihr Lipidgehalt und interne kleine Blutergüsse.

### **Low-density Lipoproteine (LDL/Cholesterin)**

Einer der häufig diskutierten Arteriosklerosefaktoren ist die Konzentration von LDL im Blut. Inwieweit Streß die Konzentration von Cholesterin bzw. der assoziierten Lipoproteinpartikel, vor allem von VLDL- („very low-density lipoprotein“-), IDL- („intermediate-density lipoprotein“-) und LDL-Partikeln direkt oder indirekt beeinflusst, ist erst neuerdings klarer geworden. Eine prospektive Studie an über 10.000 Frauen und Männern ergab eine signifikante Erhöhung des sogenannten „Metabolischen Syndroms“ bei Angestellten unter chronischem Arbeitsstreß [28]. Das Metabolische Syndrom ist gekennzeichnet durch ein Cluster von mehreren kardiovaskulären Risikofaktoren wie Bluthochdruck, Entzündungsmarkern (CRP), endothelialer Dysfunktion, verändertem Gehalt an Plasminogen-Aktivator-Inhibitor 1 (PAI-1), hohem Triglyzeridgehalt, höherem Gehalt an oxidiertem LDL, Fettleibigkeit, Insulinresistenz und Typ-II-Diabetes [29]. Der Gehalt an LDL-Partikeln sowie eine größere Menge von ApoB, dem Transportprotein für diese Partikel, im Verhältnis zu der Menge des antiarteriosklerotischen Transportproteins (ApoA-I), das in HDL- („High-Density-Lipoprotein“-) Partikeln zu finden ist, sind daher wichtige Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen [30].

Zahlreiche weitere Faktoren, die die Arteriosklerose fördern können, hängen z. T. mit den schon genannten Faktoren zusammen (Abb. 2): Thrombozytenaggregation, Apoptosehemmung, Mitogenese bzw. proliferative Seneszenz, Synthese von Zelladhäsionsmolekülen (VCAM, ICAM, E-Selectin), Produktion von C-reaktivem Protein (CRP) und Antikörpern (AK) gegen das Protein HSP60 sowie oxidiertes Low-density Lipoprotein (oxLDL). oxLDL erzeugt wiederum Superoxidradikale ( $\cdot\text{O}_2^-$ ) über eine Aktivierung der NADPH-Oxidase und andere Wege und schädigt so die Endothelzellen durch oxidativen Streß [31].

### **Zell- und molekularbiologische Mechanismen**

Was die ersten Auslöser für die Entzündungsprozesse in der Gefäßwand sind, ist noch nicht ganz klar. Wesentlich ist offenbar eine Schädigung des Endothels über eine chronische Hypertonie sowie eine chronische Erhöhung von Streßhormonen wie Angiotensin II, das u. a. reaktive Sauerstoffspezies (ROS) in den Endothelzellen freisetzt. Die Schädigung der Endothelzellen ebenso wie die Streßhormone Adrenalin und Noradrenalin bewirken über eine Aktivierung des Transkriptionsfaktors NF $\kappa$ B eine erhöhte Synthese von Zelladhäsionsmolekülen (VCAM, E- und P-Selectine), die wiederum proinflammatorische Zellen wie Monozyten und T-Zellen binden [32, 33].

Die gebundenen Monozyten und T-Zellen durchqueren das Endothel und wandern in die darunterliegende Schicht, die Intima. Dort entsteht ein chemotaktischer Gradient wesentlich aus MCP-1-Molekülen („monocyte chemoattractant protein 1“), die an einen Monozytenrezeptor binden und so die Transmigration verstärken. Die bei fortgeschrittenen entzündlichen Prozessen in der Intima produzierten Wachstumsfaktoren (M-CSF, GM-CSF) fördern die Proliferation der Monozyten, die sich dann zu Makrophagen differenzieren. Makrophagen nehmen modifizierte (z. B. oxidierte) Low-Density-Lipoproteinpartikel (oxLDL) durch Scavenger-Rezeptoren auf und enthalten dann Lipidtröpfchen, die zum Namen „Schaumzellen“ („Foam Cells“) geführt haben. Diese Zellen produzieren dann über den aktivierten Transkriptionsfaktor NFκB weitere Entzündungszytokine wie IL-1, IL-6, TNF-α ebenso wie ROS und Matrix-Metalloproteinasen (MMP), die zusammen die Entzündungsprozesse weiter verstärken. Die Makrophagen produzieren auch den Tissue Plasminogen Activator (t-PA), der bei Aufplatzen der Plaques die Blutgerinnung und Thrombusbildung in Gang setzt [34]. Dabei scheint vor allem die bei der Oxidation von LDL entstehende Lyso-phosphatidylsäure in den Plaques die Blutplättchen zu aktivieren [35]. Die durch oxidativen Streß induzierte Hämoxigenase 1 (HO-1) wirkt der Oxidation von LDL entgegen. Plaques sind eine strukturell manifeste Form der Arteriosklerose, die durch Einwanderung von Zellen in die Intima, durch Proliferation von glatten Muskelzellen sowie durch erhöhte Synthese der extrazellulären Matrix entstehen.

Die genannten entzündlichen und proliferationsfördernden Prozesse in der Intima müßten eigentlich durch Kortisol und seinen hemmenden Einfluß auf die Transkriptionsfaktoren AP-1 und NFκB unterdrückt werden, zumal der Kortisolspiegel bei Streß erhöht ist. Jedoch fand man bei streßgeschädigten menschlichen Gefäßzellen in Kultur, daß diese Hemmung nicht mehr funktionierte, weil der Kortisolrezeptor und das mit ihm assoziierte Chaperonprotein (HSP90) nicht mehr exprimiert wurden [36]. Wahrscheinlich ist diese „Downregulation“ ein Resultat der langdauernden erhöhten Kortisolkonzentration bei chronischem Streß.

Hemmend auf die entzündlichen Prozesse in der Gefäßwand wirkt ein von Adipozyten produziertes Protein: Adiponectin. Es bildet einen Komplex aus 12–18 Monomeren und inhibiert die Adhäsion von Monozyten an die Endothelzellen durch Hemmung der Adhäsionsmoleküle (VCAM, ICAM, E-Selectin). Es hemmt darüber hinaus die Aufnahme von oxidierten LDL-Molekülen durch Monozyten und die Proliferation von glatten Muskelzellen. Bezeichnenderweise ist bei Patienten mit Koronargefäßschäden der Adiponectingehalt im Vergleich zu Kontrollen erniedrigt [37]. Das ist vermutlich auf die durch Streß erhöhte Konzentration von Angiotensin II und die dadurch induzierte ROS-Produktion sowie auf eine Hemmung der NO-Synthese zurückzuführen [38]. Andere Adipokine wie Leptin und Resistin wirken im Gegensatz zu Adiponectin positiv auf die Arteriosklerose – was die Begünstigung von Arteriosklerose durch Adipositas und Diabetes mellitus Typ 2 noch einmal verdeutlicht, weil diese Faktoren bei Adipositas vermehrt produziert werden.

In den Plaques der Arterienwände findet sich auch das mit Entzündungen gekoppelte Komplementsystem und das C-reaktive Protein (CRP), ein Akute-Phase-Protein, das in der Leber, aber auch vermehrt in Makrophagen, gebildet wird [39]. Erhöhte Mengen an Fibrinogen, C-reaktiven Proteinen und Zytokinen sind mit Herz-Kreislauf-Risiken gekoppelt und werden daher auch diagnostisch genutzt. Acetylsalicylsäure (Aspirin) und Statine, die die Menge an CRP erniedrigen, werden therapeutisch eingesetzt.

Das Aufreißen von Plaques, die Entstehung eines Thrombus und die damit oft verbundene Blockierung von Koronargefäßen und ihre Folgen für die Herzmuskeltätigkeit (Infarkt) wird in manchen Fällen durch akuten Streß ausgelöst, viele Infarkte entstehen jedoch ohne erkennbare Belastung – vor allem in der zweiten Nachthälfte und am frühen Morgen. Auf diese und streßbeeinflusste weitere Störungen der Herz-tätigkeit wie Schämien, Hypertrophien, Arrhythmien u. a. kann hier jedoch nicht näher eingegangen werden.

### **Maßnahmen gegen streßinduzierte Herz-Kreislauf-Erkrankungen setzen an unterschiedlichen Ursachen und Folgen an**

Abschließend sei kurz auf einige präventive Maßnahmen, diagnostische Ansätze und auf die verschiedenen Wirkebenen hingewiesen, auf denen Therapien gegen Herz-Kreislauf-Erkrankungen ansetzen:

#### Prävention und Diagnose

- Verringerung von psychosozialen Streß und depressiven Stimmungslagen durch eigene Bemühungen und Verarbeitungsstrategien, durch soziale Kontakte, psychotherapeutische Beziehungen, Entspannungstherapien, Antidepressiva u. a.
- Verringerung des Risikos von Bluthochdruck, Arteriosklerose und andere Herz-Kreislauf-Erkrankungen durch viel Bewegung, gesunde Ernährung, Vermeidung von Adipositas und dem damit oft verbundenen Diabetes mellitus Typ 2, Rauchverzicht.
- Erkennen der Risikofaktoren für das Herz-Kreislauf-System wie hoher Blut-Cholesterin- (> 5,5 mmol/L) (LDL-) Gehalt, hohes ApoB-/ApoA-I-Verhältnis, hoher Blutdruck (> 140/90), Diabetes, erhöhter Taillenumfang (abdominales Fettgewebe) und Rauchen.
- Störung der Tag-/Nacht-Rhythmik des Blutdrucks: Sinkt der Blutdruck nachts nicht ab („non-dipper“), ist das Risiko von Erkrankungen höher als bei Personen, bei denen das der Fall ist („dipper“).
- Anamnese der Familiengeschichte zur Erkennung möglicher genetischer Dispositionen.
- Erkennung von Anomalien und überstandenen Herzinfarkten über das Ruhe-EKG.
- Hinweis auf Einengungen der Koronararterien durch das Belastungs-EKG.
- Herzkatheteranalyse zur Darstellung der Herzkranzgefäße.
- Nicht-invasive Darstellung der Herzkranzgefäße durch MSCT („Multislice Computer Tomography“) oder Kernspintomographie.
- Scan-Verfahren, die den Kalziumgehalt der Koronararterien bzw. der dort befindlichen Plaques messen („Electron Beam Computed Tomography“, EBCT) oder MSCT.
- Messung der Menge an C-reaktivem Protein (CRP) als Entzündungsindikator.

- Messung der Mengen an Homozystein, Fibrinogen, LP(a) und Bestimmung der Myeloperoxidase- (MPO-) Aktivität als Risikoindikatoren.
- Entwicklung von Biosensoren, die z. B. kleinste Mengen von Autoimmunantikörpern gegen den Angiotensin-II-Rezeptor detektieren können [40].

#### Therapeutische Maßnahmen

- Verringerung der Sympathikus-Aktivität durch  $\beta_1$ -Blocker (weniger häufig durch Agonisten von  $\alpha_2$ -Rezeptoren) sowie Verringerung der Kontraktionsstärke des Herzens durch Kalziumkanalblocker.
- Verringerung des Blutdrucks durch geringere Aufnahme von Kochsalz ( $\text{Na}^+\text{Cl}^-$ ), Hemmung der Angiotensin-II-Synthese durch ACE- („Angiotensin-converting Enzyme“-) Hemmer oder Einnahme von Angiotensin-Rezeptorblockern. Aldosteron-Rezeptorantagonisten werden nur in besonderen Situationen verwendet, z. B. bei ausgeprägter Herzmuskelschwäche. Arginin-Vasopressin-Rezeptorantagonisten sind zur Zeit noch klinisch ohne Bedeutung (neuerdings wird auch nach Renin-Hemmern gesucht). Kontrolle der Nierenfunktion, wofür es Marker wie Kreatinin- und Eiweiß-Ausscheidung im Urin gibt.
- Verringerung der Aufnahme von Cholesterin (Diät), Einnahme von Cholesterin-Synthesehemmern (Statine).
- Vermehrte Aufnahme von Antioxidantien gegen ROS-induzierte Schäden (diese sind in ihrer klinischen Wirkung noch umstritten). Gegenwärtig laufen Versuche, die Angiotensin-II-stimulierte NAD(P)H-Oxidase zu hemmen, die für einen Teil der ROS in den Gefäßzellen verantwortlich ist.
- Einnahme entzündungshemmender Substanzen.
- Einnahme von Hemmstoffen der Thrombusbildung und Adhäsion von Zellen.
- Erweiterung der Koronargefäße durch Nitroverbindungen.
- Kontrovers diskutiert wird nach wie vor die Wirkung von Östrogen-/Progesteron-Ersatztherapien bei Frauen nach der Menopause. In zwei randomisierten Hormonersatz-/Placebostudien mit Östrogenen und Medroxyprogesteronacetat wurde keine Reduktion der Herz-Kreislauf-Risiken, sondern ein etwas erhöhtes Herzinfarktrisiko gefunden („Women’s Health Initiative“, WHI und „Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study“, [41]). Die Befunde widersprechen andererseits zahlreichen Beobachtungen zu positiven Wirkungen, insbesondere von Östrogen [42, 43], während Progesteron möglicherweise den Thrombinrezeptor in der Gefäßwand hochreguliert und damit das Koagulationsrisiko erhöht [44].

Weitere therapeutische Maßnahmen liegen im Bereich von operativen Eingriffen, wie Gefäßweiterung, Bypassoperationen, Transplantationen u. a., auf die hier nicht näher eingegangen werden kann.

### Danksagung

Ich danke Prof. Dr. H. J. Engel und Prof. Dr. B. Lemmer für die kritische Durchsicht des Manuskripts.

### Literatur:

1. BGW-DAK-Streß-Monitoring. Überblick über die Ergebnisse einer BGW-DAK-Studie zum Zusammenhang von Arbeitsbedingungen und Streßbelastung in ausgewählten Berufen. <http://www.workstress.net> (2001).
2. Siegrist J, Marmot M. Social inequalities in health: scientific evidence and policy implications. Oxford University Press, Oxford, 2006.
3. Trojan A, Dohner H (Hrsg). Gesellschaft, Gesundheit, Medizin: Erkundungen, Analysen und Ergebnisse. Mabuse Verlag, Frankfurt/M., 2004.
4. Siegrist J (Hrsg). Medizinische Soziologie. Urban & Schwarzenberg, München, 2005.
5. Egle UT, Hardt J, Nickel R, Kappis B, Hoffmann SO. Früher Stress und Langzeitfolgen für die Gesundheit – Wissenschaftlicher Erkenntnisstand und Forschungsdesiderate. Z Psychosom Med Psychother 2002; 48: 411–34.
6. Huizink AC, Mulder EJ, Buitelaar KJ. Prenatal stress and risks for psychopathology: specific effect or induction of general susceptibility? Psychol Bull 2004; 130: 115–42.
7. Cierpka M (Hrsg). Faustlos. Hogrefe, Göttingen, 2005.
8. Rensing L, Koch M, Rippe B, Rippe V. Mensch im Stress, Psyche, Körper, Moleküle. Spektrum/Elsevier, Heidelberg, 2005.
9. Hill VR, Muijsers P (Hrsg). Stress and Coping – Lehrbuch für Pflegepraxis und -wissenschaften. Hans Huber, Bern, 2005.
10. Rozanski A, Blumenthal J, Kaplan J. Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. Circulation 1999; 99: 2192–217.
11. Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S, Sliwa K, Zubaid M, Almahmeed WA, Blackett KN, Sittih-amorn C, Sato H, Yusuf S; INTERHEART investigators. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (INTERHEART study): case-control study. Lancet 2004; 364: 953–62.
12. Deuschle M, Lederbogen F, Borggrefe M, Ludwig KH. Erhöhtes kardiovaskuläres Risiko bei depressiven Patienten. Deutsches Ärzteblatt 2002; 99: a3332–a3338.
13. Joynt KE, Whellan DJ, O’Connor CM. Depression and cardiovascular disease: mechanism of interaction. Biol Psychiatry 2003; 54: 248–53.
14. Parashar S, Rumsfeld JS, Spertus JA, Reid KJ, Wenger NK, Krumholz HM, Amin A, Weintraub WS, Lichtman J, Dawood N, Vaccarino V. Time course of depression and outcome of myocardial infarction. Arch Intern Med 2006; 166: 2035–43.
15. Kaptein KI, de Jonge P, van den Brink RH, Korf J. Course of depressive symptoms after myocardial infarction and cardiac prognosis: a latent class analysis. Psychosom Med 2006; 68: 662–8.
16. Taylor CB, Youngblood ME, Catellier D, Veith RC, Carney RM, Burg MM, Kaufmann PG, Shuster J, Mellman T, Blumenthal JA, Krishnan R, Jaffe AS, ENRICHD Investigators. Effects of antidepressant medication on morbidity and mortality in depressed patients after myocardial infarction. Arch Gen Psychiatry 2005; 62: 792–8.
17. van Melle JP, Verbeek DE, van den Berg MP, Ormel J, van der Linde MR, de Jonge P. Beta-blockers and depression after myocardial infarction: a multicenter prospective study. J Am Coll Cardiol 2006; 48: 2209–14.
18. Rösen P, Bellin C. Diabetes und oxidativer Stress. Blickpunkt DER MANN 2004; 2 (3): 23–30.
19. Rossi GP, Seccia TM, Nussdorfer GG. Reciprocal regulation of endothelin-1 and nitric oxide: relevance in the physiology and pathology of the cardio-vascular system. Intern Review Cytol 2001; 209: 241–72.
20. Adhikari N, Charles N, Lehmann U, Hall JL. Transcription factor and kinase-mediated signaling in atherosclerosis and vascular injury. Curr Atheroscler Rep 2006; 8: 252–60.
21. Rensing L. Molekulare Wirkmechanismen und Folgen für die Gesundheit: Krank durch Stress. Biologie in unserer Zeit 2006; 36: 284–92.
22. Netea MG, Kullber BJ, Jacobs LE, Verver-Jansen TJ, van der Ven-Jongekrijg J, Galama JM, Stalenhoef AF, Dinarello CA, van der Meer JW. Chlamydia pneumoniae stimulates IFN-gamma synthesis through MyD88-dependent, TLR2- and TLR4-independent induction of IL-18 release. J Immunol 2004; 173: 1477–82.

23. Tedgui A, Mallat Z. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways. *Physiol Rev* 2006; 86: 515–81.
24. Yung LM, Leung FP, Yao X, Chen ZY, Huang Y. Reactive oxygen species in vascular wall. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 2006; 6: 1–9.
25. Matthews C, Gorenne I, Scott S, Figg N, Kirkpatrick P, Ritchie A, Goddard M, Bennett M. Vascular smooth muscle cells undergo telomere-based senescence in human atherosclerosis: effects of telomerase and oxidative stress. *Circ Res* 2006; 99: 156–64.
26. Epel ES, Blackburn E, Lin J, Dhabhar FS, Adler NE, Morrow JO. Accelerated telomere shortening in response to life stress. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 17312–5.
27. Mazzini MJ, Schulze PC. Proatherogenic pathways leading to vascular calcification. *Eur J Radiol* 2006; 57: 384–9.
28. Chandola T, Brunner E, Marmot M. Chronic stress at work and metabolic syndrome: prospective study. *BMJ* 2006; 332: 521–5.
29. Bonora E. The metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Ann Med* 2006; 38: 64–80.
30. Walldius G, Jungner I. The apoB/apoA-I ratio: a strong, new risk factor for cardiovascular disease and a target for lipid-lowering therapy – a review of the evidence. *J Intern Med* 2006; 259: 493–519.
31. Galle J, Hansen-Hagge T, Wanner C, Seibold S. Impact of oxidized low density lipoprotein on vascular cells. *Atherosclerosis* 2006; 185: 219–26.
32. Black PH, Garbutt LD. Stress, inflammation and cardiovascular disease. *J Psychosom Res* 2002; 52: 1–23.
33. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002; 420: 868–74.
34. Nicholl SM, Roztocil E, Davies MG. Plasminogen activator system and vascular disease. *Curr Vasc Pharmacol* 2006; 4: 101–16.
35. Korporaal SJ, Akkerman JW. Platelet signaling induced by lipoproteins. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 2006; 4: 93–109.
36. Bray PJ, Du B, Mejia VM, Hao SC, Deutsch E, Fu C, Wilson C, Hanauske-Abel RCH, McCaffrey TA. Glucocorticoid resistance caused by reduced expression of the glucocorticoid receptor in cells from human vascular lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 1180–9.
37. Fasshauer M, Paschke R, Stumvoll M. Adiponectin, obesity and vascular disease. *Biochimie* 2004; 86: 779–84.
38. Hattori Y, Akimoto K, Gross SS, Hattori S, Kasai K. Angiotensin-II-induced oxidative stress elicits hypoadiponectinaemia in rats. *Diabetologia* 2005; 48: 1066–74.
39. Yasojima K, Schwab C, McGeer EG, McGeer PL. Generation of C-reactive protein and complement components in atherosclerotic plaques. *Am J Pathol* 2001; 158: 1039–51.
40. Robitzki AA, Kurz R, Rothermel A. Biosensoren für die Frühdiagnostik. *Bioforum* 2006; 29: 38–9.
41. Blakely JA. Heart and estrogen/progestin replacement study revisited. *Intern Med* 2000; 160: 2897–900.
42. Seed MR, Knopp H. Estrogens, lipoproteins, and cardiovascular risk factors: an update following the randomized placebo-controlled trials of hormone-replacement therapy. *Curr Opin Lipidol* 2004; 15: 459–67.
43. Huang A, Kaley G. Gender-specific regulation of cardiovascular function: estrogen as key player. *Microcirculation* 2004; 11: 9–38.
44. Kuhl H. Mechanisms of sex steroids. Future developments. *Maturitas* 2004; 47: 285–91.

# Mitteilungen aus der Redaktion

## Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

## e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

## Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)