

Tobias Esch



Die Bedeutung von Stress für das Herz-Kreislauf-System

Stress-assoziierte kardiovaskuläre Erkrankungen und nicht-medikamentöse Therapieverfahren

- › • | Die große Bedeutung von Stress für das Herz-Kreislauf-System ist evident. Es sollte jedoch differenziert mit dem Stressbegriff umgegangen werden. So lassen sich beispielsweise Stressor und Stressantwort voneinander abgrenzen. Stress kann sehr unterschiedliche individuelle Auswirkungen haben, generell sind allerdings kardiovaskuläre Erkrankungen häufig mit Stress assoziiert. Hier kann ein professionelles Stressmanagement als nicht-medikamentöse Therapieoption u. U. hilfreich sein (ggf. auch in der Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen). Einer Stressmanagement-Strategie gehören i. d. R. auch Entspannungsverfahren als wichtiger Bestandteil an. Diese Verfahren können die so genannte Entspannungsreaktion (relaxation response) aktivieren, welche ein physiologischer Gegenspieler der autoregulativen Stressantwort ist. Auf solche Weise lassen sich möglicherweise negative Einflüsse von Stress/Stressoren auf einen Organismus begrenzen, kardiovaskuläre Erkrankungen effektiv lindern oder, im Einzelfall, sogar vermeiden.



EIN REFERAT
AUS DER
PHARMAZEUTISCHEN
WISSENSCHAFT

Hintergrund: Stress

Das herkömmliche bzw. umgangssprachliche Verständnis von „Stress“ hat sich in den vergangenen Jahren infolge einer zunehmenden wissenschaftlichen Diskussion grundlegend geändert (1). Insbesondere die als gegeben angenommene Beziehung zwischen Stress und pathophysiologischen Krankheitsprozessen wurde und wird gegenwärtig detailliert untersucht, von Einzelfall zu Einzelfall geprüft und ggf. in Frage gestellt (1).

Das moderne Stresskonzept basiert auf den grundlegenden Arbeiten von Hans Selye (1 – 3). Dabei wird der Terminus „Stress“ jetzt als ein Oberbegriff aufgefasst, welcher die Auswirkungen bzw. Effekte psychosozialer und environmentaler Faktoren auf das physische und/oder mentale Wohlbefinden zusammenfasst (1, 4, 5). Es werden Stressoren (Faktoren) und Stressreaktionen (Stressantworten) unterschieden (1, 5). Stressoren können Stressreaktionen induzieren, welche u.U. physiologische, verhaltensorientierte und/oder psychologische Anpassungsvorgänge bedingen können mit dem Ziel, die Chancen eines Organismus zur Bewältigung einer beanspruchenden Situation („Stresssituation“) – letztlich zur Sicherung des Überlebens – zu erhöhen. Stressreaktionen können potenziell auch pathophysiologisch verlaufen (siehe unten). Stress ist demgemäß zunächst „neutral“ und

kann im Verlauf oder im individuellen Umfeld grundsätzlich positive oder negative Konsequenzen – Bedeutungen – haben (5 – 9).

Im modernen Stresskonzept besitzen Balance- bzw. Gleichgewichtszustände eine Schlüsselfunktion: biologische Organismen sichern ihr Überleben im stetigen Angesicht von herausfordernden – externen oder internen – Stimuli (Stressoren) mittels Beibehaltung eines komplizierten Äquilibriums, welches „Homöostase“ genannt wird. Diese augenscheinliche „Harmonie“ wird fortwährend angegriffen und muss verteidigt werden (5, 8, 9). Ein solcherart gesichertes dynamisches Gleichgewicht gewährleistet letztlich biologische Autonomie und Selbstorganisation inmitten des immanenten Wandels (5). Hierzu haben alle Lebensformen wirksame Mechanismen entwickelt, um kurzfristige „Erschütterungen“ bzw. Beanspruchungen zu meistern – z.B. die protektive physiologische Stressantwort (*stress response, perturbation response*) (10).

Zwei Hauptkomponenten der autoregulativen Stressantwort sind bisher bekannt geworden und beide sind mit dem Nervensystem und den assoziierten Drüsen verbunden: Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren(rinden)-Achse (HHN-Achse) und das sympathische – autonome – Nervensystem (SNS) bzw. sympathoadrenale medulläre (SAM) System (11–16). Diese beiden Systeme – HHN und SAM –



arbeiten normalerweise in minutiös abgestimmten Bereichen zur Sicherung der notwendigen biologischen Balance (Homöostase), um solcherart die Integrität des jeweiligen Organismus, sogar unter extrem herausfordernden Bedingungen, zu erhalten. Eine sensitive und in Teilen komplexe Physiologie – trotz gleichzeitig eher schematischer Reaktionsmuster und Signalpfade (*autoregulatory signaling pathways*) – bedingt allerdings auch eine Anfälligkeit der Stressaktivität für pathophysiologische Faktoren und Prozesse. Darüber hinaus besitzen Stressantwort-Mechanismen selbst einen nennenswerten Einfluss auf viele grundlegende biologische Funktionen (1, 4, 13, 14). So steht dieses System nicht isoliert im biologischen Raum: Ungünstige Reaktionsmuster bzw. Auswirkungen aktivierter Stressantworten können weitreichende, potenziell gefährliche Folgen für natürliche Organismen haben. Das Phänomen Stress lässt sich demnach nicht isoliert betrachten, die individuellen Begleitumstände, Quantitäten sowie Qualitäten bio-

logischer Prozesse spielen eine wichtige Rolle (7, 8, 10, 15). Stress kann Immun- und Nervensystem beeinflussen (7, 12, 17). Er spielt eine wesentliche Rolle bei der Empfänglichkeit für immunologische und neurologisch-psychiatrische Krankheitsprozesse sowie deren Fortschreiten und Konsequenzen (*outcome*) (7, 17). Stress kann offensichtlich – in Abhängigkeit von beteiligten Stressoren (physikalische, chemische, biologische, mentale, soziale Faktoren etc.) und/oder seiner Dauer bzw. Stärke – immunologische oder neurologisch-psychiatrische Krankheiten verschlechtern, möglicherweise sogar mit verursachen (5, 7, 9, 12, 17). Die Frage, ob ähnliche Zusammenhänge für das Herz-Kreislauf-System festzustellen sind, soll im Weiteren untersucht werden.

Stress-assoziierte kardiovaskuläre Erkrankungen

Die oftmals intuitiv angenommene unmittelbare Beziehung zwischen Stress und kardiovaskulären Er-

krankungen erscheint bei näherem – wissenschaftlichem – Blick nicht mehr so mechanistisch-eindeutig. Dieses mag zum einen an der Komplexität und Subjektivität (Individualität) des Stressphänomens liegen, zum anderen spielen auch semantische und phänomenologische sowie historische Zusammenhänge – z.B. die Entwicklung unterschiedlicher Stresskonzepte mit einer erst kürzlich begonnenen Vereinheitlichung – eine Rolle (1, 3, 4). Eine wesentliche Wende hin zu einem wissenschaftlichen Allgemeinverständnis von Stress im Zusammenhang kardiovaskulärer Erkrankungen markierte dabei die Vorstellung des Konzeptes unterschiedlicher charakteristischer Verhaltensmuster (Abb. 1, Seite 10). Wenngleich dieses verhaltensorientierte Konzept in seinen Einzelheiten nicht unumstritten ist, so sind heute dennoch Argwohn bzw. Feindseligkeit als kardiovaskuläre Risikofaktoren weitgehend anerkannt (20, 22, 23). Jene Merkmale/Faktoren gehen mit einer erhöh-

FORTSETZUNG AUF SEITE 10 >>



EIN REFERAT
AUS DER
PHARMAZEUTISCHEN
WISSENSCHAFT

Fax-Formblatt



Ihre Anliegen, Kommentare, Anregungen und Fragen sind uns wichtig. Um die Kommunikation zu erleichtern, können Sie das mit dem Apothekenstempel versehene Formblatt an den entsprechenden Gesprächspartner des Herausgeberbeirates faxen. Für jede der vier pharmazeutischen Disziplinen steht Ihnen ein Kollege zur Verfügung. Wir werden unser Bestes tun, Ihnen schnellstmöglich zu antworten.

Ihr Anliegen: _____



Apothekenstempel

Chemie

PD Dr. K.-J. Schleifer
Fax: 0211-81-13847
Tel. 0211-81-12532
Email: kjs@pharm.uni-duesseldorf.de

Biologie

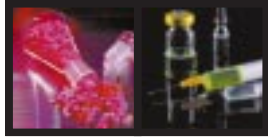
PD Dr. C. Paßreiter
Fax: 0211-81-11923
Tel. 0211-81-14172
Email: passreit@uni-duesseldorf.de

Technologie

Prof. Dr. C. Leopold
Fax: 0341-4123007
Tel. 0341-4229745
Email: cleopold@uni-leipzig.de

Pharmakologie

PD Dr. G. Kojda
Fax: 0211-81-14781
Tel: 0211-81-12518
Email: kojda@uni-duesseldorf.de



>> FORTSETZUNG von SEITE 9

ten Stressaktivität – verstärkte Stressreaktionen, erhöhte Konzentrationen der Stresshormone Adrenalin/Noradrenalin und Cortisol im Blut – einher (19, 21, 23).

Obwohl verschiedene Arten von potenziellen Stressfaktoren existieren (siehe oben), erscheinen insbesondere mental-seelische bzw. psychosoziale Stressoren außerordentlich einflussreich und können starke Veränderungen im Herz-Kreislauf-System bewirken (24, 25). Gerade ausgeprägter oder anhaltender mentaler Stress kann regelmäßig eine Kaskade regulatorischer Mechanismen aktivieren, welches in vulnerablen Individuen zu schwerwiegenden Konsequenzen führen kann:

Myokardiale Ischämien, Kammerflimmern und andere Rhythmusstörungen, arteriosklerotische Plaque-Rupturen, koronare Thrombusbildungen etc. können infolge oder in Zusammenhang mit „stressenden“ Stimuli vermehrt beobachtet werden (21, 24). Auch wird unter vergleichbaren Bedingungen eine erhöhte proinflammatorische Aktivität gemessen, ein eigener pathophysiologischer Risikofaktor, welcher heute direkt mit Stress in Verbindung gebracht wird, und eine Reihe unerwünschter Folgeerscheinungen, auch im Herz-Kreislauf-System (verstärkte Plaquebildung/Arteriosklerose, endotheliale Dysfunktion usw.), zeitigen kann (26, 27). Dazu passend wird momentan diskutiert, neben der Messung des Lipidprofiles zur Abschätzung eines individuellen kardiovaskulären Risikos auch die Bestimmung des C-reaktiven Proteins (Entzündungsmarker) routinemäßig vorzunehmen (21, 26, 27). Erste präventiv-diagnostische Studien diesbezüglich sind viel versprechend verlaufen.

Soziale Unterstützung vermag, die negativen kardiovaskulären Effekte von Stress abzupuffern. Dagegen erhöht ein gestörtes oder instabiles soziales Umfeld das Stress-assoziierte Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse (28). In einer Studie mit Zynomolgus-Affen, die unter sozialen Druck gesetzt wurden, produzierte die experimentelle Manipulation eine persistierende sympathische Übererregbarkeit und minderte die endotheliale Integrität verschiedener vaskulärer Segmente, was schließlich zur endothelialen Dysfunktion (Vorstufe der Arteriosklerose), führte (28). Erstaunlicherweise konnten im Experiment die negati-

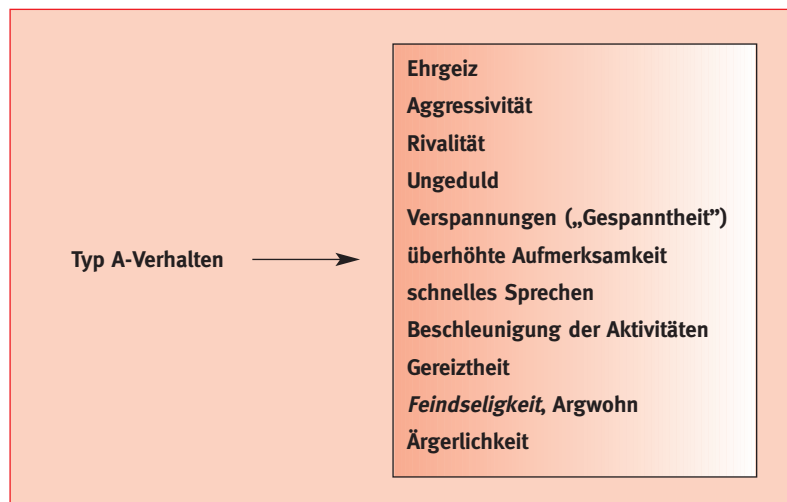


Abbildung 1: Das Typ A-Verhalten. Dieses Verhaltensmuster beschreibt eine charakteristische Bewältigungsstrategie in stressreichen (herausfordernden) Situationen. Es wurde verdächtigt, insbesondere wenn es „chronisch“ auftritt, eine erhöhte Krankheitsanfälligkeit des Herz-Kreislauf-Systems zu bedingen (18, 19). In einer Reihe aktuellerer Studien wird jedoch kein solcher allgemeiner Zusammenhang mehr für das Auftreten der koronaren Herzerkrankung und anderer kardiovaskulärer Erkrankungen gesehen (20, 21). Stattdessen haben Evaluationen der epidemiologischen Literatur jüngst einen spezifischen Zusammenhang zwischen der Feindseligkeits-Komponente des Typ A-Verhaltens und dem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen aufgezeigt (20, 22, 23). Jenes erhöhte Risiko ist mit einer erhöhten sympathischen Aktivität, verstärkten Stressreaktionen auf „Verhaltensstress“ sowie erhöhten Gesamt-Cholesterinwerten im Serum assoziiert (19, 23).

ven Effekte psychosozialen Stresses durch die Verwendung von Beta-Blockern (Minderung der sympathischen Aktivität) verhindert werden (28). Nun ist beim Menschen der Nachweis direkter Zusammenhänge zwischen Stress und Erkrankung ggf. schwieriger als beim Affen. Dieses kann am unterschiedlichen subjektiven Empfinden in belastenden Situationen beim Menschen liegen oder auch an einer tatsächlich – d.h. objektivierbar – verschiedenartigen interindividuellen Stressreaktionsbereitschaft. Es hängt u.a. maßgeblich von der Persönlichkeit ab, welche Situation der Einzelne als stressig bzw. belastend empfindet. Im Bereich des Berufslebens haben sich in den letzten Jahren zwei wichtige Modelle zur Beurteilung von Stressfaktoren und deren Auswirkungen auf das Herz-Kreislauf-System herauskristallisiert. Beispielsweise konnte gezeigt werden, dass das Verhältnis zwischen dem persönlichen Einsatz im Beruf und der hierfür erhaltenen Anerkennung entscheidend dafür ist, ob ein Gleichgewicht bewahrt werden kann oder nicht. Im Falle einer gestörten Balance, z.B. durch eine Reihe enttäuschender (also stressender) beruflicher Ereignisse oder dem Gefühl, nicht ausreichend belohnt zu werden, reagiert das Herz offenbar beson-



EIN REFERAT
AUS DER
PHARMAZEUTISCHEN
WISSENSCHAFT



deres empfindlich – bis hin zu einer Zunahme tödlicher Herzinfälle (29). Aus diesen und ähnlichen Beobachtungen resultierend wurde schließlich das „Gratifikationsmodell“ entwickelt: Dem Modell zufolge umfasst der Begriff „Belohnung“ vier Formen der Anerkennung. Hierzu gehören ein angemessener Lohn, hinreichende persönliche Wertschätzung, Karriereaussichten und ein sicherer Arbeitsplatz (29, 30). Wird Anerkennung in den angegebenen Bereichen nicht in ausreichendem Maße als Gegenleistung zum persönlichen Engagement gegeben oder empfunden, drohen negative kardiovaskuläre Ereignisse (29). Am meisten scheint dabei berufliche Enttäuschung den Angestellten der unteren Hierarchie oder Personen mit geringer sozialer Unterstützung zu schaden (29). Übertriebenes berufliches Engagement wirkt sich ebenfalls – jedoch auch unabhängig von der Belohnungskomponente – negativ auf die Gesundheit aus (29).

Das andere Modell zur Beschreibung beruflicher Stressfaktoren, das „Job-Strain-Modell“, setzt das Ausmaß persönlicher Handlungsfreiheit bzw. Eigenständigkeit (*control*) in Beziehung zur Leistungsanforderung (*demand*). Der stärkste Stress ist hiernach dann anzunehmen, wenn am Arbeitsplatz geringe Handlungsfreiheit mit einem hohen Anforderungsprofil gepaart ist (*high demand–low control*) (4, 21, 31, 32). Werden nun die beiden Modelle zusammengebracht und gemeinsam untersucht, dann ergibt sich das folgende Bild: Beide Arten von Frustration – unzureichende Anerkennung für die geleistete Arbeit und zu wenig Handlungsspielraum – führen in Kombination zu einer Verdoppelung des Risikos tödlicher Herzinfälle (33).

Wie persönliche Merkmale und Charaktereigenschaften die Empfänglichkeit für Stress-assoziierte kardiovaskuläre Ereignisse beeinflussen – ebenso angeborene und erlernte Reaktionsmuster (21) –, so spielt auch das Geschlecht eine wesentliche Rolle. Männer und Frauen zeigen z.T. eine unterschiedliche Stressphysiologie bzw. reagieren verschiedenartig in vergleichbaren Stresssituationen

(34–38): Fühlen sich Männer beispielsweise eingeengt, reagieren sie leichter mit einer Aktivierung ihrer Stressantwort-Mechanismen, sie fühlen sich „gestresst“. Es wird auch diskutiert, ob eine geringere Ausprägung der Verbindungsbahnen zwischen den beiden Hirnhälften bei Männern eine Einschränkung der Fähigkeit zur Bewältigung von Doppel- und Mehrfachbelastungen erklären könnte (39). Frauen dagegen reagieren besonders empfindlich in beruflichen Konkurrenzsituationen. Die Verbindung beruflicher und familiärer Anforderungen, wie sie oftmals und in besonderer Weise noch von Frauen erlebt wird, wird ebenfalls als herausragendes Stresserlebnis geschildert. Während bei Frauen unter Stress die Kurzzeitgedächtnisfunktion abzunehmen scheint, zeigen Männer demgegenüber wohlmöglich eine verbesserte Leistung – eine physiologische Situation, welche sich durchaus mit den evolutionsbiologischen Unterschieden zwischen Mann und Frau und ursprünglichen biologischen Anforderungen erklären ließe (40).

Interessanterweise benutzen noch heute Männer und Frauen z.T. unterschiedliche Bewältigungsstrategien in stressreichen Lebenssituationen: Frauen sind augenscheinlich eher in der Lage, ihre Stressantwort-Aktivität durch soziales Handeln zu vermindern (*soziales Coping*), wohingegen Männer die Neigung erkennen lassen, durch körperliche Aktivität ihre erhöhten Stresshormon-Konzentrationen zu vermindern (34, 36, 38). Passiert letzteres nicht, so lassen sich tatsächlich erhöhte pro-inflammatorische Aktivität, Blutfettwerte, Blutdruckwerte sowie eine Gewichtszunahme feststellen (21, 26, 27, 34, 38, 41–43). Es muss allerdings festgestellt werden, dass unterschiedliche geschlechtsbezogene Reaktionsmuster in hohem Maße soziokulturell geprägt sind und sich heute teilweise anzugleichen scheinen. Auch sollten keinesfalls einfache Klischees bedient werden, zumal eine intensive wissenschaftliche Erforschung geschlechtsspezifischer biologisch-medizinischer Gegebenheiten und Unterschiede noch aussteht. Ein völlig neuer Forschungsweig –

und erweiterter wissenschaftlicher Ansatz – befindet sich hier derzeit im Entstehen.

Es darf nicht vergessen werden, dass das Stresskonzept evolutionsbiologisch eine wichtige Fähigkeit beinhaltet: Das Überleben und die Weitergabe der genetischen Information muss gesichert werden, auch wenn hierfür ggf. ein Preis zu zahlen ist. Allgemein scheint dabei kurzzeitiger und adäquater Stress die Leistungsbereitschaft und biologische Kompetenz zu erhöhen. Die kardiovaskuläre Leistungsfähigkeit wird erhöht, das Immunsystem stimuliert – d.h. auf eine Infektabwehr, verbesserte Wundheilung und sogar Tumorabwehr vorbereitet –, die aufgabenspezifische Wachsamkeit und neuronale Aktivität verbessert (7, 17, 21, 26, 44). Probleme entstehen dagegen beim Auftreten von permanentem und/oder zu hohem – inadäquatem – Stress. Die ursprünglich positiven Eigenschaften können sich nun ins Gegenteil umkehren (7, 17, 21, 26, 41, 44).

Ein Zusammenhang von Stress und arteriellem Bluthochdruck konnte nachgewiesen werden. Stress fungiert hier entweder als Risikofaktor (45), kann Blutdruckspitzen induzieren oder einen bereits bestehenden Bluthochdruck verstärken (16, 46, 47). Er kann möglicherweise in besonderen Fällen sogar das klinische Auftreten von arterieller Hypertonie verursachen bzw. an wesentlicher Stelle dazu beitragen (48–50). Stress besitzt eine enge Assoziation mit Arteriosklerose und koronarer Herzerkrankung (15, 21, 28, 51–60). Insbesondere das Endothel ist in negativer Weise empfänglich für Stress und kann derart – über die Stress-induzierte endotheliale Dysfunktion – einen Ausgangspunkt schwerwiegender pathologischer kardiovaskulärer Entwicklungen darstellen (27, 28, 51, 53, 56, 61). Dabei konnte gezeigt werden, dass v.a. mentaler Stress ein besonders potenter Auslöser von Angina pectoris ist und spezifisch die koronare Herzerkrankung negativ zu beeinflussen scheint (53, 62–64).

Mentaler Stress vermag, eine sub-



EIN REFERAT
AUS DER
PHARMAZEUTISCHEN
WISSENSCHAFT



>> FORTSETZUNG von SEITE 11

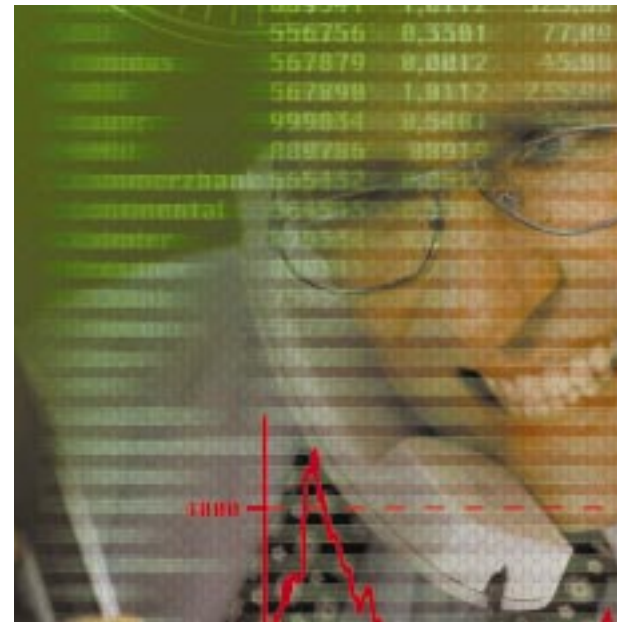
stantielle myokardiale Ischämie zu induzieren (52, 57, 62, 65–67), welches letztlich die Möglichkeit der Entstehung eines manifesten Myokardinfarktes begünstigt (53, 57, 65, 67–70).

Folglich birgt mental-seelischer Stress ein erhebliches Risiko für das Auftreten von Herzinfarkten, lebensbedrohlichen Arrhythmien etc., wobei auch andere Arten von Stress – wahrscheinlich in abgeschwächter Form – derart fatale Konsequenzen heraufbeschwören können (21, 25, 29, 33).

Nicht-medikamentöse Therapieansätze

Viele wirksame medikamentöse Ansätze zur Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen existieren. Sie sind z.T. sehr spezifischer Natur, jedoch werden auch vermehrt Anstrengungen unternommen, allgemeinere – ggf. präventivmedizinische – Therapieprinzipien zur Korrektur pathophysiologischer bzw. ätiologischer Grundkonstellationen zu entwickeln. Hier können beispielsweise anti-lipidämische oder anti-inflammatorische Prinzipien zur Behandlung bzw. Vermeidung der Arteriosklerose genannt werden (7, 21, 26, 42–44). Stress-reduzierende Strategien fallen ebenso in diesen Bereich, und neben der sympathikolytischen Pharmakotherapie kommt gerade den nicht-medikamentösen Therapieverfahren heute zunehmend eine besondere Bedeutung zu. Sie werden allgemein unter dem Begriff „Stressmanagement“ zusammengefasst. Stressmanagement-Techniken enthalten meist Elemente aus den Bereichen a) kognitive Verhaltenstherapie, b) Entspannungstherapie, c) physikalische Therapie (inklusive Bewegungstherapie), d) soziale Unterstützung, e) Ernährungstherapie bzw. -beratung und evtl. f) Spiritualität (1, 71–73). Ähnlich der „Ordnungstherapie“ bzw. den klassischen europäischen Naturheilverfahren, welche erst kürzlich bei uns wieder für die breite Medizin in Erinnerung gerufen wurden und sich teilweise zu etablieren beginnen (sofern sie sich wissenschaftlich behaupten können), werden hier Selbstfürsorge, Eigenkapazität und Ressourcen-Orientierung als wichtige Elemente eines umfassenden therapeutischen Konzeptes mit in die Behandlung eingebunden (1). Im amerikanischen Sprachraum, wo derartige Strategien zur Behandlung und/oder Vermeidung Stress-assoziiierter kardiovaskulärer und anderer Krankheiten weitgehend anerkannt sind, wird dieser Therapiezeitweig der so genannten „Mind/Body-Medizin“ zugerechnet (1, 72).

Dabei geht es in der Mind/Body-Medizin darum, den Körper bzw. die individuellen mentalen Fähigkeiten eigenverantwortlich für eine bessere Gesundheit einzusetzen, d.h. Geist und Körper kommen mithin als primäre therapeutische Instrumente zum Einsatz (1, 72). Kennzeichnend für alle Stressmanagement- oder Mind/Body-Techniken ist die Fokussierung auf positive bzw. „gesunde“ Verhaltensweisen und Denkprozesse, dynamische Gleichgewichtszustände werden gefördert, das salutogenetische Paradigma unterstützt (1). Studien konnten verdeutlichen, dass ein



Stress kann sehr unterschiedliche individuelle Ausw

professionelles Stressmanagement beispielsweise über die Initiierung durchgreifender Lebensstil-Modifikationen positive Effekte im Bereich des Herz-Kreislauf-Systems erzielen kann, manifeste Pathologien – wie arteriosklerotische Gefäßwandveränderungen – zeigten sich mitunter reversibel (71).

Ein wesentlicher Bestandteil fast aller Stressreduktions-Konzepte sind, wie erwähnt, Entspannungsverfahren. Hiermit sind Techniken gemeint, welche die so genannte Entspannungsreaktion (*relaxation response*), das ist der physiologische Gegenspieler der Stressantwort, auslösen können (71, 72, 74–79). Diese Techniken lassen sich meist leicht erlernen und sind gut geeignet, im Rahmen eines praktikablen und alltäglichen Selbstfürsorge-Regimes zum Einsatz zu kommen. Zahlreiche Studien haben darüber hinaus die Wirksamkeit von Entspannungstechniken (*relaxation response*-Techniken) in der Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen belegt. So sollten Entspannungstechniken sinnvoller Weise beim Bluthochdruck angewendet werden (73, 74, 80–82), und insbesondere Yoga (83, 84), (buddhistische) Meditation (83, 85, 86), Transzendente Meditation (87, 88), Progressive Muskelentspannung (83) sowie Autogenes Training (89–91) haben sich hier als wirksame spezifische Methoden erwiesen. Entspannungstechniken sind in der Lage, die Stressreaktivität gegenüber mental-seelischem Stress zu reduzieren (75). Ebenso können sie helfen, Komplikationen, welche mit einem arteriellen Bluthochdruck in Verbindung stehen, zu mindern (76). Unter geeigneten Umständen können diese Techniken genauso effektiv in der Therapie der milden bzw. unkomplizierten Hypertonie eingesetzt werden wie etablierte Medikamente (77, 84, 91).

Entspannungstechniken haben sich auch als nützlich in der Behandlung bzw. Prävention von endothelialer Dysfunktion und Arteriosklerose erwiesen. Es konnte beispielsweise gezeigt werden, dass die Transzendente Meditation das Potenzial hat, oxidativen Stress zu reduzieren und Lipid-Peroxyd-Konzentrationen zu senken, womit sich das Arteriosklerose-Risiko effektiv senken ließ (92). Andere Studien konnten vergleichbare Korrelationen unter Verwendung anderer Techniken demonstrieren (93–95). Folgerichtig kommen heute *relaxation response*-Techniken erfolg-



EIN REFERAT
AUS DER
PHARMAZEUTISCHEN
WISSENSCHAFT



kungen haben

reich auch bei der koronaren Herz-erkrankung zur Anwendung. Sie schützen ggf. vor Angina-pectoris-Episoden bzw. senken deren Symptome oder helfen bei anderen Komplikationen der Koronarinsuffizienz (89, 95–98).

Hinsichtlich der zugrunde liegenden physiologischen Mechanismen scheinen dabei gerade der Stress- oder Sympathikusreaktivität-mindernde Aspekt der Entspannungstechniken sowie eine mögliche Aktivierung konstitutiver Stickstoffmonoxid-Signalfade eine wesentliche Rolle zu spielen (21, 44, 89, 95, 97, 99–101). Entspannungsverfahren wurden ebenfalls unter Studienbedingungen bei Herzinfarkt-Patienten appliziert: Positive Kurz- und Langzeit-Ergebnisse konnten bei der Verwendung von Entspannungstechniken in der Behandlung des Myokardinfarktes nachgewiesen werden (79, 89, 102, 103). Konsequenterweise können jene Techniken – als Teil eines Stressmanagement-Programms – die Langzeitprognose kardiovaskulärer Stress-assoziiierter Erkrankungen verbessern: Zukünftige ischämische Ereignisse und letale Myokardinfarkte treten seltener auf (79).

Ausblick

In die Behandlung Stress-assoziiierter kardiovaskulärer Erkrankungen sollte ggf. ein professionelles Stressmanagement einbezogen werden. Hierzu gehören auch Entspannungsverfahren. Zukünftige Studien können möglicherweise die therapeutische Bedeutung der-

artiger Verfahren weiter untermauern und zugrunde liegende Mechanismen genauer untersuchen. Aus Sicht der Herz-Kreislauf-Forschung ist, neben bereits bekannten physiologischen Effekten, insbesondere die diskutierte positive Wirkung von Entspannungsverfahren auf den Fettstoffwechsel, die körperliche Belastbarkeit (*exercise tolerance*) sowie die Endothelfunktion bzw. den Zustand der Gefäßwand von großem Interesse.

Über den Autor

Dr. Esch arbeitet gegenwärtig in der Allgemeinmedizin, wurde jedoch auch in Neurologie und Innerer Medizin weitergebildet. Er hat seine Dissertation und zahlreiche wissenschaftliche Publikationen zum Thema Stress und Prävention sowie zur Pathophysiologie verschiedener Erkrankungen verfasst. Dr. Esch war Fakultätsmitglied und wissenschaftlicher Assistent im Bereich Medizin (Neurologie) der Universität Witten/Herdecke und Forschungsassistent der Harvard Medical School in Boston (U.S.A.), wo er 2001/02 über Stress und Stressmanagement wissenschaftlich arbeitete. Hieraus resultieren derzeit verschiedene Forschungs-Kooperationen.
Korrespondenzadresse: Dr. med. Tobias Esch, Gemeinschaftspraxis Prof. Dr. Gesenhues und Partner, Marktplatz 1, 48607 Ochtrup; e-mail: tesch@bidmc.harvard.edu

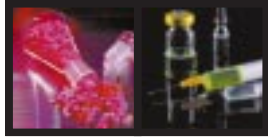
Literaturverzeichnis

- 1.) Esch T. Gesund im Stress: Der Wandel des Stresskonzeptes und seine Bedeutung für Prävention, Gesundheit und Lebensstil. Gesundheitswesen 2002; 64: 73–81
- 2.) Selye H. The Physiology and Pathology of Exposure to Stress. Acta Inc. Medical Publishers, Montreal, 1950
- 3.) Selye H. The Evolution of the Stress Concept. Am Scientist 1973; 61: 692–699
- 4.) Jones F, Bright J, Clow A: Stress. Myth, Theory and Research. Prentice Hall, New York, 2001
- 5.) Esch T. Bestimmung von Vorgängen zum aktiven Erhalt der zellulären Autonomie und Organisation mit Hilfe des Schwes-terchromatid-Austausch-Verfahrens [Dissertation]. Georg-August-Universität, Göttingen, 1999
- 6.) McEwen BS. Protective and damaging effects of stress mediators. New Engl J Med 1998; 338: 171–179
- 7.) Esch T, Stefano GB, Fricchione GL, Benson H. An Overview of Stress and Its Impact in Immunological Diseases. Mod Asp Immunobiol 2002; 2: 187–192
- 8.) Chrousos GP, Gold PW. The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis. JAMA 1992; 267: 1244–1252

- 9.) Fricchione GL, Stefano GB. The stress response and autoimmunoregulation. Adv Neuroimmunol 1994; 4: 13–28
- 10.) Stefano GB, Cadet P, Zhu W, Rialas CM, Mantione K, Benz D, Fuentes R, Casares F, Fricchione GL, Fulop Z, Slingsby B. The blueprint for stress can be found in invertebrates. Neuroendocrinol Letters 2002; 23: 85–93
- 11.) Watson SJ, Akil H. The brain's stress axis: An update. In: Tasman A, Goldfinger S (eds.): American psychiatric association press review of psychiatry. American Psychiatric Press, Washington D.C., 1991 (498–512)
- 12.) Vogel WH, Bower DB. Stress, immunity and cancer. In: Plotnikoff NP, Margo AJ,



- Faith RE, Wybran J (eds.): Stress and immunity. CRC Press, Boca Raton, 1991 (493–507)
- 13.) Cannon W. The emergency function of the adrenal medulla in pain and the major emotions. Am J Physiol 1914; 33: 356–372
- 14.) Cannon WB. Bodily changes in pain, hunger, fear, and rage; an account of recent researches into the function of emotional excitement. Appleton and Company, New York, London, D., 1915
- 15.) Negrao AB, Deuster PA, Gold PW, Singh A, Chrousos GP. Individual reactivity and physiology of the stress response. Biomed Pharmacother 2000; 54: 122–128
- 16.) McCarty R, Gold P. Catecholamines, Stress, and Disease: A Psychobiological Perspective. Psychosom Med 1996; 58: 590–597
- 17.) Esch T, Stefano GB, Fricchione GL, Benson H. The role of stress in neurodegenerative diseases and mental disorders. Neuroendocrinol Letters 2002; 23: 199–208
- 18.) Newlin DB, Levenson RW. Cardiovascular responses of individuals with type A behavior pattern and parental coronary heart disease. J Psychosom Res 1982; 26: 393–402
- 19.) Le Melleo JM, Arthur H, Dalton J, Woo C, Lipten N, Bellavance F, Koszycki D, Boulenger JP, Bradweijn J. The influence of Type A behavior pattern on the response to the panicogenic agent CCK-4. J Psychosom Res 2001; 51: 513–520
- 20.) Myrtek M. Meta-analyses of prospective studies on coronary heart disease, type A personality, and hostility. Int J Cardiol 2001; 79: 245–251
- 21.) Esch T, Stefano GB, Fricchione GL, Benson H. Stress in cardiovascular diseases. Med Sci Monit 2002; 8: 93–101
- 22.) Nishi N, Nanto S, Shimai S, Matsushima Y, Otake K, Ando A, Yamasaki K, Soga S, Tatara K. Effects of hostility and lifestyle on coronary heart disease among middle-aged urban Japanese. J Epidemiol 2001; 11: 243–248
- 23.) Suarez EC, Williams Jr RB, Kuhn CM, Zimmermann EH, Schanberg SM. Biobehavioral basis of coronary-prone behavior in middle-age men. Part II: Serum cholesterol



» FORTSETZUNG von SEITE 13

- ol, the Type A behavior pattern, and hostility as interactive modulators of physiological reactivity. *Psychosom Med* 1991; 53: 528–537
- 24.) Krantz DS, Kop WJ, Santiago HT, Gottdiener JS. Mental stress as a trigger of myocardial ischemia and infarction. *Cardiol Clin* 1996; 14: 271–287
- 25.) Phillips DP, Liu GC, Kwok K, Jarvinen JR, Zhang W, Abramson IS. The Hound of the Baskervilles effect: natural experiment on the influence of psychological stress on timing of death. *BMJ* 2001; 323: 1443–1446
- 26.) Esch T, Stefano GB. Proinflammation: A common denominator or initiator of different pathophysiological disease processes. *Med Sci Monit* 2002; 8: 1–9
- 27.) Nguyen VH, McLaughlin MA. Coronary artery disease in women: a review of emerging cardiovascular risk factors. *Mt Sinai J Med* 2002; 69: 338–349
- 28.) Strawn WB, Bondjers G, Kaplan JR, Manuck SB, Schwenke DC, Hansson GK, Shively CA, Clarkson TE. Endothelial dysfunction in response to psychosocial stress in monkeys. *Circulation Res* 1991; 68: 1270–1279
- 29.) Kuper H, Singh-Manoux A, Siegrist J, Marmot M. When reciprocity fails: effort-reward imbalance in relation to coronary heart disease and health functioning within the Whitehall II study. *Occup Environ Med* 2002; 59: 777–784
- 30.) Siegrist J. Verletzte soziale Reziprozität macht krank: Ein medizinsoziallogisches Forschungsmodell. *Forsch Komplementar-med Klass Naturheilkd* 2002; 9: 31–36
- 31.) Nedic O, Filipovic D, Solak Z. [Job stress and cardiovascular diseases with health workers]. *Medicinski Pregled* 2001; 54: 423–431
- 32.) Theorell T, Karasek RA. Current issues relating to psychosocial job strain and cardiovascular disease research. *J Occup Health Psychol* 1996; 1: 9–26
- 33.) Kivimäki M, Leino-Arjas P, Luukonen R, Riihimäki H, Vahtera J, Kirjonen J. Work stress and risk of cardiovascular mortality: prospective cohort study of industrial employees. *BMJ* 2002; 325: 857
- 34.) Blair SN, Kohl HW 3rd, Paffenbarger RS Jr, Clark DG, Cooper KH, Gibbons LW. Physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy men and women. *JAMA* 1989; 262: 2395–2401
- 35.) Carrillo E, Moya-Albiol L, Gonzalez-Bono E, Salvador A, Ricarte J, Gomez-Amor J. Gender differences in cardiovascular and electrodermal responses to public speaking task: the role of anxiety and mood states. *Int J Psychophysiol* 2001; 42: 253–264
- 36.) Stroud LR, Salovey P, Epel ES. Sex differences in stress responses: social rejection versus achievement stress. *Biol Psychiatry* 2002; 52: 318–327
- 37.) Livanou M, Basoglu M, Salcioglu E, Kalendar D. Traumatic stress responses in treatment-seeking earthquake survivors in Turkey. *J Nerv Ment Dis* 2002; 190: 816–823
- 38.) Dishman RK, Jackson EM, Nakamura Y. Influence of fitness and gender on blood pressure responses during active or passive stress. *Psychophysiology* 2002; 39: 568–576
- 39.) Bellis TJ, Wilber LA. Effects of aging and gender on interhemispheric function. *J Speech Lang Hear Res* 2001; 44: 246–263
- 40.) Wolf OT, Schommer NC, Hellhammer DH, McEwen BS, Kirschbaum C. The relationship between stress induced cortisol levels and memory differs between men and women. *Psychoneuroendocrinology* 2001; 26: 711–720
- 41.) Miller GE, Cohen S, Ritchey AK. Chronic psychological stress and the regulation of pro-inflammatory cytokines: a glucocorticoid-resistance model. *Health Psychol* 2002; 21: 531–541
- 42.) Richter WO, Richter V, Rassoul F, Sonnichsen AC, Rotzsch W, Schwandt P. [Cardiovascular risk factors in former and new Germany. City comparison of Leipzig/Nurnberg on the incidence of increased cholesterol values and other cardiovascular risk factors]. *Fortschr Med* 1993; 111: 214–218
- 43.) Richter WO, Sonnichsen AC, Schwandt P. Results and efficacy of public screening for hypercholesterolemia: the Bavarian Cholesterol Screening Project. *J Clin Epidemiol* 1995; 48: 1307–1313
- 44.) Esch T, Stefano GB, Fricchione GL, Benson H. Stress-related diseases: A potential role for nitric oxide. *Med Sci Monit* 2002; 8: RA 103–118
- 45.) Wenneberg SR, Schneider RH, Walton KG, MacLean CR, Levitsky DK, Salemo JW, Wallace RK, Mandarino JV. A controlled study of the effects of the Transcendental Meditation program on cardiovascular reactivity and ambulatory blood pressure. *Int J Neurosci* 1997; 89: 15–28
- 46.) Lutgendorf S, Logan H, Kirchner HL, Rothrock N, Svengalis S, Iverson K, Lubaroff D. Effects of relaxation and stress on the capsaicin-induced local inflammatory response. *Psychosom Med* 2000; 62: 524–534
- 47.) Sanders BJ, Lawler JE. The borderline hypertensive rat (BHR)

- as a model for environmentally-induced hypertension: a review and update. *Neurosci Biobehav Rev* 1992; 16: 207–217
- 48.) Patel C. Stress management & hypertension. *Acta Physiol Scand Suppl* 1997; 640: 155–157
- 49.) Giulian AD, Clark SG, Fuchs LC. Effect of behavioral stress on coronary artery relaxation altered with aging in BHR. *Am J Physiol* 1999; 276: R435–R440
- 50.) Spence JD, Barnett PA, Linden W, Ramsden V, Taenzer P. Lifestyle modifications to prevent and control hypertension. 7. Recommendations on stress management. Canadian Hypertension Society, Canadian Coalition for High Blood Pressure Prevention and Control, Laboratory Centre for Disease Control at Health Canada, Heart and Stroke Foundation of Canada. *CMAJ* 1999; 160: S46–S50
- 51.) Skantze HB, Kaplan J, Pettersson K, Manuck S, Blomqvist N, Kyes R, Williams K, Bondjers G. Psychosocial stress causes endothelial injury in cynomolgus monkeys via beta1-adrenoceptor activation. *Atherosclerosis* 1998; 136: 153–161
- 52.) Kaplan JR, Manuck SB. Status, stress, and atherosclerosis: the role of environment and individual behavior. *Ann NY Acad Sci* 1999; 896: 145–161
- 53.) Yeung AC, Vekshtein VI, Krantz DS, Vita J, Ryan TJ Jr, Ganz P, Selwyn AP. The effect of atherosclerosis on the vasomotor response of coronary arteries to mental stress. *New Engl J Med* 1991; 325: 1551–1556
- 54.) Castillo-Richmond A, Schneider RH, Alexander CN, Cook R, Myers H, Nidich S, Haney C, Rainforth M, Salerno J. Effects of stress reduction on carotid atherosclerosis in hypertensive African Americans. *Stroke* 2000; 31: 568–573
- 55.) Kaplan JR, Manuck SB, Clarkson TB, Lasso FM, Taub DM, Miller EW. Social stress and atherosclerosis in normocholesterolemic monkeys. *Science* 1983; 220: 733–735
- 56.) Kaplan JR, Adams MR, Clarkson TB, Manuck SB, Shively CA, Williams JK. Psychosocial factors, sex differences, and atherosclerosis: lessons from animal models. *Psychosom Med* 1996; 58: 598–611
- 57.) Jiang W, Babyak M, Krantz DS, Waugh RA, Coleman RE, Hanson MM, Frid DJ, McNulty S, Morris JJ, O'Connor CM et al. Mental Stress-Induced Myocardial Ischemia and Cardiac Events. *JAMA* 1996; 275: 1651–1656
- 58.) Kamarck TW, Everson SA, Kaplan GA, Manuck SB, Jennings JR, Salonen R, Salonen JT. Exaggerated blood pressure responses during mental stress are associated with enhanced carotid atherosclerosis in middle-aged Finnish men: findings from the Kuopio Heart Disease Study. *Circulation* 1997; 96: 3842–3848
- 59.) Sharpley CF. Psychosocial stress-induced heart rate reactivity and atherogenesis: cause or correlation? *J Behav Med* 1998; 21: 411–432
- 60.) Gullette EC, Blumenthal JA, Babyak M, Jiang W, Waugh RA, Frid DJ, O'Connor CM, Morris JJ, Krantz DS. Effects of mental stress on myocardial ischemia during daily life. *JAMA* 1997; 277: 1521–1526
- 61.) Manuck SB, Marsland AL, Kaplan JR, Williams JK. The pathogenicity of behavior and its neuroendocrine mediation: an example from coronary artery disease. *Psychosom Med* 1995; 57: 275–283
- 62.) Rozanski A, Bairey CN, Krantz DS, Friedmann J, Resser KJ, Morell M, Hiltner-Chalfen S, Hestrin L, Bietendorf J, Berman DS. Mental stress and the induction of silent myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *New Engl J Med* 1988; 318: 1005–10012
- 63.) Lacy CR, Contrada RJ, Robbins ML, Tannenbaum AK, Moreyra AE, Chelton S, Kostis JB. Coronary vasoconstriction induced by mental stress (simulated public speaking). *Am J Cardiol* 1995; 75: 503–505
- 64.) Specchia G, de Servi S, Falcone C, Gavazzi A, Angoli L, Bramucci E, Ardissino D, Mussini A. Mental arithmetic stress testing in patients with coronary artery disease. *Am Heart J* 1984; 108: 56–63
- 65.) Legault SE, Freeman MR, Langer A, Armstrong PW. Pathophysiology and time course of silent myocardial ischemia during mental stress: clinical, anatomical, and physiological correlates. *Br Heart J* 1995; 73: 242–249
- 66.) Blumenthal JA, Jiang W, Babyak MA, Krantz DS, Frid DJ, Coleman RE, Waugh R, Hanson M, Appelbaum M, O'Connor C, Morris JJ. Stress management and exercise training in cardiac patients with myocardial ischemia. Effects on prognosis and evaluation of mechanisms. *Arch Int Med* 1997; 157: 2213–2223
- 67.) Dakak N, Quyyumi AA, Eisenhofer G, Goldstein DS, Cannon RO 3rd. Sympathetically mediated effects of mental stress on the cardiac microcirculation of patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1995; 76: 125–130
- 68.) Meisel SR, Kutz I, Dayan KI, Pautzner H, Chetboun I, Arbel Y, David D. Effect of Iraqi missile war on incidence of acute myocardial infarction and sudden death in Israeli civilians. *Lancet* 1991; 338: 660–661
- 69.) Gottdiener JS, Krantz DS, Howell RH, Hecht GM, Klein J, Fal-



EIN REFERAT
AUS DER
PHARMAZEUTISCHEN
WISSENSCHAFT

coner JJ, Rozanski A. Induction of silent myocardial ischemia with mental stress testing: relation to the triggers of ischemia during daily life activities and to ischemic functional severity. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1645–1651

70.) Deanfield JE, Maseri A, Selwyn AP, Ribeiro P, Chierchia S, Krikler S, Morgan M. Myocardial ischaemia during daily life in patients with stable angina: its relation to symptoms and heart rate changes. *Lancet* 1983; 2: 753–758

71.) Ornish D, Scherwitz LW, Billings JH, Brown SE, Gould KL, Merritt TA, Sparler S, Armstrong WT, Ports TA, Kirkeide RL et al. Intensive lifestyle changes for reversal of coronary heart disease. *JAMA* 1998; 280: 2001–2007

72.) Komaroff AL (ed.). *Mind/ Body Medicine: A Special Health Report*. Boston: Harvard Health Publications, 2001

73.) Stuart EM, Caudill M, Leserman J, Dorrington C, Friedman R, Benson H. Non-pharmacologic treatment of hypertension: a multiple-risk-factor approach. *J Cardiovasc Nurs* 1987; 1: 1–14

74.) Benson H. The relaxation response: Therapeutic Effect. *Science* 1997; 278: 1693b

75.) Turner L, Linden W, van der Wal R, Schamberger W. Stress management for patients with heart disease: a pilot study. *Heart Lung* 1995; 24: 145–153

76.) Patel C. Stress management & hypertension. *Acta Physiol Scand Suppl* 1997; 640: 155–157

77.) Spence JD, Barnett PA, Linden W, Ramsden V, Taenzer P. Lifestyle modifications to prevent and control hypertension. 7. Recommendations on stress management. Canadian Hypertension Society, Canadian Coalition for High Blood Pressure Prevention and Control, Laboratory Centre for Disease Control at Health Canada, Heart and Stroke Foundation of Canada. *CMAJ* 1999; 160: S46–S50

78.) Linden W, Lenz JW, Con AH. Individualized stress management for primary hypertension: a randomized trial. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1071–1080

79.) Patel C, Marmot MG, Terry DJ, Carruthers M, Hunt B, Patel M. Trial of relaxation in reducing coronary risk: four year follow up. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; 290: 1103–1106

80.) Mandle CL, Jacobs SC, Arcari PM, Domar AD. The efficacy of relaxation response interventions with adult patients: A review of the literature. *J Cardiovasc Nurs* 1996; 10: 4–26

81.) Lutgendorf S, Logan H, Kirchner HL, Rothrock N, Svengalis S, Iverson K, Lubaroff D. Effects of relaxation and stress on the capsaicin-induced local inflammatory response. *Psychosom Med* 2000; 62: 524–534

82.) Patel C, Marmot M. Can general practitioners use training in relaxation and management of stress to reduce mild hypertension? *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988; 296: 21–24

83.) Silverberg DS. Non-pharmacological treatment of hypertension. *J Hypertens Suppl* 1990; 8: S21–S26

84.) Murugesan R, Govindarajulu N, Bera TK. Effect of selected yogic practices on the management of hypertension. *Indian J Physiol Pharmacol* 2000; 44: 207–210

85.) Harmon RL, Myers MA. Prayer and meditation as medical therapies. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 1999; 10: 651–662

86.) Sudsang R, Chentanez V, Veluvan K. Effect of Buddhist meditation on serum cortisol and total protein levels, blood pressure, pulse rate, lung volume and reaction time. *Physiol Behav* 1991; 50: 543–548

87.) Barnes VA, Treiber FA, Davis H. Impact of Transcendental Meditation (R) on cardiovascular function at rest and during acute stress in adolescents with high normal blood pressure. *J Psychosom Res* 2001; 51: 597–605

88.) Castillo-Richmond A, Schneider RH, Alexander CN, Cook R, Myers H, Nidich S, Haney C, Rainforth M, Salerno J. Effects of stress reduction on carotid atherosclerosis in hypertensive African Americans. *Stroke* 2000; 31: 568–573

89.) Linden W. Autogenic training, a narrative and quantitative review of clinical outcome. *Biofeedback Self Regul* 1994; 19: 227–264

90.) Stetter F, Kupper S. *Autogenic Training - Qualitative Meta-Analysis of Controlled Clinical Studies and Relation to Naturopathy*. *Forsch Komplementarmed* 1998; 5: 211–223

91.) Watanabe Y, Halberg F, Cornelissen G, Saito Y, Fukuda K, Otsuka K, Kikuchi T. Chronobiometric assessment of autogenic training effects upon blood pressure and heart rate. *Percept Mot Skills* 1996; 83: 1395–1410

92.) Schneider RH, Nidich SI, Salerno JW, Sharma HM, Robinson CE, Nidich RJ, Alexander C. Lower lipid peroxide levels in practitioners of the Transcendental Meditation program. *Psychosom Med* 1998; 60: 38-41

93.) Cole PA, Pomerleau CS, Harris JK. The effects of nonconcurrent and concurrent relaxation training on cardiovascular reactivity to a psychosocial stressor. *J Behav Med* 1992; 15: 407–414

94.) Lee MS, Kim BG, Huh HJ, Ryu H, Lee HS, Chung HT. Effect of Qi-training on blood pressure, heart rate and respiration rate. *Clin Physiol* 2000; 20: 173–176

95.) Manchanda SC, Narang R, Reddy KS, Sachdeva U, Prabhakaran D, Dharmarand S, Rajani M, Bijlani R. Retardation of coronary atherosclerosis with yoga lifestyle intervention. *J Assoc Physicians India* 2000; 48: 687–694

96.) Cunningham C, Brown S, Kaski JC. Effects of transcendental meditation on symptoms and electrocardiographic changes in patients with cardiac syndrome X. *Am J Cardiol* 2000; 85: 653–655

97.) Benson H, Alexander S, Feldman CL. Decreased premature ventricular contractions through use of the relaxation response in patients with stable ischaemic heart-disease. *Lancet* 1975; 2: 380–382

98.) Ohm D. *Entspannungstraining und Hypnose bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit in der stationaeren Rehabilitation*. Roederer Verlag, Regensburg, 1987

99.) Stefano GB, Murga J, Benson H, Zhu W, Billfinger TV, Magazine HI. Nitric oxide inhibits norepinephrine stimulated contraction of human internal thoracic artery and rat aorta. *Pharmacol Res* 2001; 43: 199–203

100.) Hoffman JW, Benson H, Arns PA, Stainbrook GL, Landsberg GL, Young JB, Gill A. Reduced sympathetic nervous system responsivity associated with the relaxation response. *Science* 1982; 215: 190–192

101.) Stefano GB, Frichione GL, Slingsby BT, Benson H. The placebo effect and relaxation response: neural processes and their coupling to constitutive nitric oxide. *Brain Res Brain Res Rev* 2001; 35: 1–19

102.) van Dixhoorn JJ, Duivenvoorden HJ. Effect of Relaxation Therapy on Cardiac Events After Myocardial Infarction: A 5-Year Follow-Up Study. *J Cardiopulm Rehabil* 1999; 19: 178–185

103.) van Dixhoorn J, Duivenvoorden HJ, Pool J, Verhage F. Psychic effects of physical training and relaxation therapy after myocardial infarction. *J Psychosom Res* 1990; 34: 327–337