

## Neuropsychische Faktoren in der Pathogenese der Herzkrankheiten

V. Hrubec, M. Horváth

### Zusammenfassung

Der Artikel befaßt sich mit der Rolle von psychoemotionaler Belastung in der Ätiopathogenese von Herzkrankheiten, insbesondere Herzinfarkt, und konfrontiert verschiedene Anschauungen auf diese Frage. Die bisherige Forschung zeigt, daß psychischer Streß besonders in einer Kombination mit anderen Risikofaktoren sich in prädisponierten Personen geltend machen kann. Die Autoren sind der Meinung, daß prospektive epidemiologische Studien wie auch experimentelle Modellversuche, die die Erkenntnisse der vergleichenden Physiologie, Anatomie und anderer Zweige ausnützen, zum Studium dieser Problematik enorm beitragen können.

### Summary

The article discusses the significance of psychoemotional stress in the etiopathogenesis of cardiac diseases, especially myocardial infarction, by confronting varying views on this subject. The present state of research shows that psychic stress may assert itself in predisposed persons particularly in combination with other hazard factors. The authors believe that an eminent contribution to the investigation of these problems can be made by epidemiological studies of a prospective nature as well as by model experiments utilizing the knowledge achieved by comparative studies in physiology, anatomy and other disciplines.

### Psychoemotionaler Streß als ein möglicher ätiologischer Faktor in der Genesis von Herzkrankheiten

Kardiovaskuläre Erkrankungen wie z. B. Hypertension, Myokard-Infarkt und Atherosklerose sind die häufigsten Todesursachen von Menschen in der heutigen zivilisierten Welt. Heyden (1966) z. B. führt an, daß in unserer Zivilisation nach dem 50. Lebensjahr mehr als 50% der Männer an Herz- und Kreislaufstörungen sterben. Auch von anderer Seite stehen ähnliche Angaben zur Verfügung. Es scheint, daß Herzerkrankungen nicht nur relativ, sondern auch absolut zunehmen. Um den therapeutischen Zutritt rationell konzipieren und kontrollieren zu können, ist es notwendig, vor allem die Frage der etiopathogenetischen Mechanismen zu beantworten. Das Material, das wir in der laufenden klinischen Praxis erhalten, reicht in der Regel nicht dazu aus, diese Probleme analytisch,

induktiv zu lösen. Es wurde immer mehr zur Regel, auf Grund intensiver, epidemiologischer Studien Fragen für experimentelle Forschung zu formulieren.

Vor allem wird von jenen Modellexperimenten bei Menschen Gebrauch gemacht, in denen die neuropsychische und vegetative Reaktion auf experimentell hervorgerufene emotionale Belastung u. a. studiert werden kann. Aus ethischen Gründen können die Versuchspersonen allerdings nicht protrahierten pathologisch wirkenden Reizen ausgesetzt werden. Im Hinblick auf die phylogenetischen Zusammenhänge der emotionalen Reaktion von Mensch und Tier, besonders der übrigen Primaten, eröffnen sich neue Möglichkeiten des Studiums chronischer Wirkungen von Streßeinflüssen bei Ausnützung homologer Situationen und Untersuchungsvorgängen. Auf diesem Wege erzielte die psychosomatische Medizin bereits eine Reihe konkreter Ergebnisse im Bereich experimenteller Neurosen, Magengeschwückerkrankungen und Hypertension. Wiederholte Befunde ischämischer Veränderungen des Myokards in diesen Versuchen beweisen, daß diese Richtung der Forschung bei dem Studium der Pathogenese des Myokardinfarkts nicht außer acht gelassen werden darf. Ischämische Krankheit wird als eine Erkrankung infolge multifaktorialer Ursachen betrachtet, die überwiegend auf Grundlage von Atherosklerose der koronaren Arterien in Erscheinung tritt. Allerdings ist Atherosklerose keine Erkrankung, die uniform das gesamte Adernsystem ergreift; die sogenannten Risikofaktoren können sich jedoch auch selektiv in den einzelnen Bereichen geltend machen. Der Bericht der Arbeitsgruppe der Weltgesundheitsorganisation für das Studium der Prävention der ischämischen Krankheit aus dem Jahre 1965 führt als Hauptfaktoren bezüglich ischämischer Krankheiten an: Hyperlipidemie, Hypertension, Rauchen, und als Faktoren von potentieller Wichtigkeit: Hyperglykämie, Fettsucht von mehr als 20% oder rascher Gewichtszuwachs, physische Inaktivität, Hyperurikämie, die Tendenz zur Bildung von Thromben und nicht zuletzt psychogenen Streß. Uns interessiert in diesem Zusammenhang die Frage der Beziehung von psychischem emotionalem Streß zur ischämischen Krankheit.

### **Der Einfluß von Streß im ZNS und Peripherie und seine phylogenetische Basis**

Eine Reihe von Wissenschaftlern gibt zu, daß allgemein in der Ätiopathogenese von Herzkrankheiten intensiver protrahierter emotioneller Streß eine bedeutende Rolle spielt. Eine nähere Erläuterung wird jedoch durch die Tatsache erschwert, daß bisher wenig über die Mechanismen des emotionalen Streß selbst bekannt ist. Der Einfachheit halber können wir von der Definition des Streß als einem Faktor ausgehen, der den gefestigten Zustand, den «steady state», des Organismus zu entgleisen droht (*Charvát* 1963); ein jeder solcher Anreiz hat bestimmte Verteidigungsmaßnahmen zur Folge. Die zentrale Koordination aller, die Antwort hervorrufender Anreize findet in den Gehirnzentren statt,

besonders in der retikulären Formation, woher koordinierte Beeinflussung der Prozesse in den Effektorgeweben auf drei Wegen stattfindet: somatomotorisch, viszeromotorisch und hormonal (*Charvát 1963*). Diese Mechanismen machten sich ursprünglich in Situationen geltend, in welchen die Existenz des Organismus bedroht war. Unter dem Einfluß des auf diese Weise emotionell aktivierten Verhaltens kam es zu einer Mobilisierung aller psychischen und physischen Kräfte zur Überwindung der Gefahr oder zum Entfliehen von ihr. Diese Reaktionen waren insoweit zweckmäßig, als sie sich als ungeordnete Reflexe festlegten. Die Nervenregulation übernahm allerdings zweckmäßig im Verlauf der Entwicklung immer mehr die Kontrolle über die ursprüngliche metabolische und hormonale Regulierung. Das zentrale Nervensystem besitzt infolge aufgesparter Informationen die Fähigkeit, neue Assoziationen zu bilden und die früher entwickelten Reflexmechanismen zu korrigieren. Diese Mechanismen sind jedoch nicht ohne Wichtigkeit, und gerade sie bedingen den Tonus der höheren Nervenzentren, der für die Ausübung jedwelcher erfolgreichen Tätigkeit von solcher Notwendigkeit ist. Es ist aus der Psychologie bekannt, daß ein bestimmter Emotionsgrad, eventuell sogar negativ-ängstlich, notwendig ist, sofern er eine bestimmte Grenze nicht übersteigt, um eine bestimmte Aufgabe zu erfüllen. Man kann sich vorstellen, daß die ursprünglichen Belastungsreaktionen, die zur Vorbereitung zu tatsächlichem Kampf, Flucht usw. dienen, pathologisch wirken können, falls sie unzweckmäßig eingeschaltet wurden. Es bleibt eine Tatsache, daß die Belastungsreaktionen sich während der Entwicklung aus dem Bereich der tatsächlichen Bedrohung des Individuums in den Bereich der sozioökonomischen Beziehungen verschoben. Die Verteidigungsreaktion verlor ihre biologische Bedeutung, denn die Bedrohung des Organismus ist rein symbolisch. Deshalb fehlt auch die ursprünglich reaktive Entladung der emotionalen Situationen, die im Leben des modernen Menschen eine viel größere Bedeutung haben als physische Bedrohung. Bei psychischem Streß kommt es zur Dissoziation der Antwort des Organismus. Da jedoch kein Kampf oder keine Flucht stattfinden, wird die somatomotorische Komponente der Antwort infolge der Wirkung des zentralen Nervensystems gedämpft, andererseits machen sich jedoch die viszeromotorischen und hormonalen Mechanismen ungestört und vollkommen stereotyp geltend. Wir sehen also, daß bei der Reaktion des Organismus wider den Streß keine Interaktion zwischen den Nerven- und Humoralvorgängen stattfindet. Es ist Gegenstand intensiven Studiums festzustellen, welche Komponenten dieser stereotypen Reaktion zur Beschädigung des Organismus führen können. Homeostatische Reaktionen sind im Prinzip adaptive Vorgänge. Wir wissen, daß der erste Grad des allgemein adaptiven Syndroms die Alarmreaktion ist, bei der zuerst die Tätigkeit der lebenswichtigsten Organe gesichert werden muß, vor allem die des kardiovaskulären Systems. Die Mobilisierung der Katecholamine, hervorgerufen durch Aktivierung der Achse: Gehirnrinde – Hypothalamus – Sympaticus – Nebennierenmark, ist dem

behilflich. Es kommt zu einem Anwachsen des Blutdrucks und des Minutenvolumens, zum Umbau des Kreislaufs mit erhöhter Durchblutung der Muskulatur und radikaler Begrenzung des Durchflusses der übrigen im gegebenen Augenblick weniger wichtigen Bereiche. Diese Änderungen sind eigentlich die Vorbereitung der vorausgesetzten Muskelaktion, aber sie sichern den Organismus auf eine begrenzte Zeit. Bei schwerer und länger dauernder Belastung verschiebt sich in der zweiten Phase der Schwerpunkt der Adaptationsmechanismen von den überwiegend die Nerven betreffenden Vorgängen auf humorale Vorgänge, die das Unterfangen der Energiereserven des Organismus bezwecken. Die häufigste Situation, die auf die Dauer von Generationen diese Regulationsvorgänge bildete, war außer direkter Bedrohung ungenügende Nahrung, die als ein Faktor die weitere Existenz des Individuums und auch der Spezies beeinflusst. Die ganze Aktion muß nicht nur als Verteidigung gegen unmittelbare vitale Bedrohung angesehen werden, sondern auch als ein Bestreben des Organismus, bei erschwerten Bedingungen eventuellen Nahrungsmangels Energiezufuhr sicherzustellen. Diesem Ziel sind im Prinzip alle humoralen Komponenten unterstellt, vor allem Katecholamine und Kortikoide, durch deren Vermittlung die Mobilisierung von Glukose, und namentlich Fettsäuren, stattfindet.

### **Ischämische Herzkrankheit in der modernen Zivilisation**

Die Aktivierung der Adaptationsmechanismen macht sich am empfindlichsten am kardiovaskulären System geltend. Die Sorgfalt, die dem Studium der Beziehungen zwischen Streß und Herzerkrankungen gewidmet wird, ist daher vollkommen verständlich. In welchem Maße sich Streß in der Pathogenese dieser Erkrankungen überhaupt und vor allem in Atherosklerose und Myokardinfarkt geltend macht, darüber gehen die Meinungen auseinander. Obwohl aus klinischer Praxis mehr als ein Fall bekannt ist, in dem der kausale Zusammenhang zweifellos bestand, stellt sich eine Reihe von Wissenschaftlern zu dem Versuch jeglicher Verallgemeinerung dieser Beobachtungen sehr skeptisch, indem mit Recht auf den Mangel an begründeten Beweisen hingewiesen wird. Der bedrohliche Zuwachs am Vorkommen des Myokardinfarkts und Herzkrankheiten im letzten Jahrzehnt im allgemeinen wird von diesen Autoren durch andere Faktoren, wie z. B. Obesität, Nikotinabusus usw. oder auch durch den Fortschritt der modernen Diagnostik (*Friedberg 1963*) erklärt. *Bronte-Stewart (1965)* befaßt sich mit dem Ansteigen koronarer Krankheiten und auch den möglichen ätiologischen Faktoren und führt den Fall der Japaner an, bei denen sich nach Übersiedlung nach den USA (Hawai) das Vorkommen ischämischer Krankheiten erhöhte, wobei er die Frage stellt: Ist dies durch den Einfluß der Diät, des Rauchens, ungenügende Bewegung oder Streßeinflüsse unter den Bedingungen entwickelter Zivilisation zu erklären? *Sigler (1959)* studierte Todesfälle infolge von Herzkrankheiten und Hypertension und stellte ihren

Zuwachs gerade in den industrialisierten Gebieten der USA fest. Unter den Ursachen dieses Zustandes führt er Verunreinigung des Milieus, Lebensweise, ungenügende Rekreation und nicht zuletzt Emotionen verbunden mit Monotonie und Arbeitsautomatisation und auch extreme psychische Tension an.

### **Die Beziehung von emotionalem Streß zu der Entstehung von ischämischer Herzkrankheit**

Die Verteidiger der Streßtheorie betonen gerade den Umstand, daß das Vorkommen von Infarkt im modernen Leben, besonders bei den jüngeren Jahrgängen, anwächst, und dies kann bestimmt nicht durch bessere diagnostische Möglichkeiten erklärt werden. Dazu kommt noch, daß, falls Emotion und physische Belastung einen Anfall von Angina pectoris hervorrufen können, angenommen werden kann, daß mehr intensiver und protrahierter emotionaler Streß oder physische Anstrengung sogar zu koronarer Thrombosis führen können, wie übrigens auch wiederholt bewiesen wurde. Die meisten Studien, welche diese Beziehungen bearbeiteten, sind retrospektiven Charakters, und der erfordert selbst äußerst sorgfältigen Zutritt und Bewertung. Darauf weist z.B. *Charvát* hin, der seine 150 Fälle von Myokardinfarkten untersuchte. Bei vollkommen flüchtiger Bewertung stellte er eine deutliche vorherige Belastung in 20% der Fälle fest. Bei individueller Bewertung war der Prozentsatz deutlich höher. Bei älteren Leuten war die Belastung selbst weniger bedeutend, dafür war bei Personen im Alter von ungefähr 40 Jahren der hohe Prozentsatz der Belastungen in der Anamnese ziemlich auffallend. Auch *Miller* (1955) bewies bei Erkrankungen an Myokardinfarkten ein größeres Maß an Angstbereitschaft und Introvertiertheit. *Dreyfuss* (1959) studierte 41 an Myokardinfarkt erkrankte Personen. Bei 23 (d. h. 56%) konnte er in der Anamnese emotionalen Streß aufweisen, und zwar sowohl akuten kurzfristigen Streß, chronischen und subakuten in Kombination mit akutem Streß knapp vor der Erkrankung, oder dann war Streß wenigstens eines der Momente des Hervorrufens. Streßeinflüsse machten sich mehr bei jüngeren Kranken geltend, bei älteren war es eher der Einfluß fortgeschrittener Atherosklerose. Ungeachtet des bekannten Faktors, daß Streß Abusus an Koffein und Nikotin zur Folge hat oder zum Überessen führen kann, scheint eine Kombination aller dieser Faktoren für Myokardinfarkt von ziemlicher Bedeutung zu sein. *Joliffe* (1957) bemerkt z.B. eine bedeutende Korrelation zwischen Streßwirkungen, Fettverbrauch und Todesfällen infolge ischämischer Erkrankungen. Auch *Russeck*, der in einer Reihe von Arbeiten die Streßkonzeption durchsetzt, bedingt bei ischämischen Erkrankungen die Streßwirkung gerade durch übermäßigen Fettverbrauch (1958). Aufmerksamkeit und auch Zweifel erweckten jene seiner Feststellungen, daß 91% seiner an Myokardinfarkt Erkrankten außerordentliche, verschieden lang währende Streßsituationen in ihrem Beruf mitgemacht hatten. In einer ausführlichen

epidemiologischen Studie bei Ärzten (1960) stellte er einen Zusammenhang zwischen dem Vorkommen von i. K. und der Stufe der Verantwortung fest, und zwar in folgender Reihenfolge: Dermatologen, Pathologen, Anästhesiologen, praktische Ärzte. Die Schlußfolgerungen von Russek wurden von vielen Seiten einer Kritik unterzogen. *Heyden-Stucky* (1965) wirft den Autoren vor, der methodische Vorgang sei zu subjektiv, einige statistische Gesetzmäßigkeiten seien bei der Bewertung außer acht gelassen und weitere Faktoren wie z. B. Gewicht, Familienanamnese und Rauchergewohnheit usw. seien ignoriert worden. Auch *Friedberg* (1963) und weitere sprechen sich skeptisch aus. Zum Beispiel *Pell* und *D'Alonzo* (1961) stellten fest, daß der ischämische Antritt ebenso häufig während der Arbeit ist wie zu Hause oder auf Urlaub und daß bei der Hälfte der Patienten der stenokardische Anfall im Schlaf oder in der Ruhe eintritt. Allerdings bestreiten auch die Gegner der Streßkonzeption nicht, daß psychischer Streß in Kombination mit anderen Risikofaktoren bei prädisponierten Personen das hervorrufende Moment des Infarkts sein kann (*Heyden-Stucky* 1965). *Sigler* (1961) weist darauf hin, daß das psychische Trauma und der emotionelle Streß vorübergehende Abnormalitäten des EKG hervorrufen können, und ist der Meinung, daß auch akuter kardialer Insult die Folge eines starken emotionellen Anreizes meist bei Personen mit latenter koronarer Atheromatose sein kann. *Cathey et al.* (1962) verfolgten die gegenseitigen Beziehungen zwischen sozio-ökonomischen Einflüssen («Life stress»), denen der Mensch ausgestellt ist, und dem Niveau von Cholesterol, Lipoproteinen und Phospholipiden im Blut. Ein signifikantes Ansteigen in diesen Faktoren stellten sie gerade bei der an Herzischämie erkrankten Gruppe fest. Diese Personen erwiesen sich gerade als sehr ausdauernd und zähe, mit ihrer Stellung, die sie vorläufig erreichten, unzufrieden. Bei einigen wurden ernste Konflikte knapp vor der Erkrankung bewiesen.

### **Ischämische Krankheit und ihre Beziehung zu Faktoren des Verhaltens und der Persönlichkeit**

Aus den erwähnten Beispielen ist ersichtlich, daß die Ansichten auf die Wichtigkeit neurogener Faktoren in der Pathogenese des Myokardinfarkts bedeutend auseinandergelassen. Dies ist nicht so überraschend, denn falls wir einige weitere nicht klargelegte Fragen übergehen, hängt viel von der individuellen Empfindlichkeit ab. Bei der geistigen Belastung entscheidet nicht einmal so stark die Beschaffenheit des eigentlichen Anreizes als dessen individuelle Verarbeitung, wie er im Prinzip subjektiv empfunden wird. Aus diesen Gründen setzen einige die Existenz von wenigstens zwei Gruppen voraus: allzu belastete Menschen und dann sogenannte Hyperreaktoren (*Charvát* 1963), d. h. Personen, deren zentrales Nervensystem die laufende Situation übertreibt oder unrichtig interpretiert. In Beziehung auf ischämische Krankheiten waren daher einige be-

strebt, bestimmte Züge der Persönlichkeit, die zur Erkrankung neigt, zu definieren. *Osler* machte bereits am Ende des vorigen Jahrhunderts für das häufige Vorkommen der ischämischen Krankheiten den menschlichen Ehrgeiz verantwortlich, der oft zu physischer und auch geistiger Überanstrengung führt. Viele Jahre später charakterisiert *Dunbar* (1943) den Typus der Persönlichkeit, die zu ischämischer Krankheit neigt, als einen Menschen, der strebsam, zäh, zielbewußt und innerlich diszipliniert ist. Es ist der Typ des arbeitsamen Menschen, der keine Ruhe kennt, dessen Streben dem Endziel unterworfen ist – eine hohe gesellschaftliche Stellung zu erreichen. Seit den vierziger Jahren folgt eine Reihe von Arbeiten, welche die Ansichten von *Dunbar* entweder bestätigen oder widerlegen. Zum Beispiel *Forssman* und *Lindegard* (1958) stellten im Vergleich zu Kontrollgruppen bei einer Gruppe von Patienten mit ischämischer Krankheit und mit höherer durchschnittlicher Intelligenz einen hohen Prozentsatz von Personen in leitenden Stellungen fest. *Friedberg* (zit. *Heyden-Stucky* 1965) kann sich nicht mit dem Gedanken abfinden, daß gerade so wertvoll befundene menschliche Eigenschaften wie Ehrgeiz, hohe Ziele und Arbeitsamkeit die Attribute der unglücklichen mit ischämischer Krankheit befallenen Menschen sein sollten. Auf die Bedeutung von Konfliktsituationen, die durch Aufeinandergeraten von zwei Faktoren entstehen, und zwar der Charaktergrundrisse mit äußeren sozio-ökonomischen Einflüssen, die sekundär die Persönlichkeit bilden, wiesen *Miles* (1954) und *Cady* (1961) hin. *Wardwell et al.* (1961) wiesen darauf hin, daß der koronare Patient die Kontrolle seiner Tätigkeit sehr betont. Auf ähnliche Weise beschreiben auch *Cleveland* und *Johnson* (1962) die koronare Persönlichkeit als einen Menschen, der verständig und zielbewußt vorgeht. Es liegt ihm oft sogar außerordentlich daran, wie ihn andere beurteilen. *Russek* und *Zohman* (1958) sind der gleichen Meinung. *Minc et al.* (1963) brachten weitere Beweise dafür, daß der koronare Patient unter größerer rationaler Kontrolle im Vergleich zur Kontrollgruppe lebt und daß sowohl im Benehmen als auch in den Gehirnfunktionen eine gewisse Inhibition eintritt. Vollständig gegenteilige Ergebnisse brachten die Beobachtungen von *Gertler*. *White et al.* (1954), die eine Gruppe von Patienten mit der Kontrollpopulation verglichen. Sie widmeten sich vor allem dem Studium der Erblichkeitsfaktoren, des Körperbaus und der biochemischen Befunde; mit Hilfe des Terman-Miles-Fragebogens verfolgten sie jedoch auch einige psychologische Aspekte. Zum Unterschied von bisher als stereotyp betrachteten koronaren Patienten zeigten sich ihre Patienten weniger aggressiv, unternehmungslustig und energisch und interessierten sich mehr um Familienangelegenheiten. Kunst und Literatur als die Kontrollgruppe. *Miles et al.* (1954) benutzte einen Teil der Gruppe von *Gertler* und *White* für Forschungszwecke. Bei Anwendung eines psychiatrischen Interviews und einer Gruppe psychologischer Messungen kam er zur Schlußfolgerung, daß die beiden verglichenen Gruppen, Patienten und die Kontrollgruppe, sich im ganzen ähneln und daß nicht bewiesen werden kann, daß die Persönlichkeits-

faktoren einen besonderen Einfluß in der Ätiologie der ischämischen Krankheit besitzen. In der Gruppe von *Weiss* (1957) zeigte sich bei 43 ischämischen Patienten und vielen diagnostizierten Neurotikern oft psychische Tension noch vor der Krankheitsentstehung.

In den letzten Jahren befassen sich *Friedman* und *Rosenman* intensiv mit der Forschung der Verhaltensweise in bezug auf ischämische Krankheit. Sie gehen von der Voraussetzung aus, daß die moderne Lebensweise, namentlich der Beruf, oft die chronische Wirkung einer Reihe ungünstiger Faktoren mit sich bringt. Sie beobachteten bei jüngeren, am Myokardinfarkt erkrankten Personen bestimmte Charaktereigenschaften und formulierten in diesem Zusammenhang eine Gruppe bestimmter Charaktereigenschaften und Art des Benehmens (sie bezeichneten sie als «behaviour pattern A»), die ihrer Ansicht nach Bezug auf ischämische Krankheit haben. Der Mensch, der in diese Gruppe gehört, ist sehr strebsam, allseitig durch vielfache Tätigkeit und Interessen beschäftigt, außerordentlich rege, geht ausdauernd seinem bestimmten Lebensziel nach, das jedoch nicht immer reell zu sein pflegt. Das Ergebnis des Konfliktes dieser innern Faktoren mit sozio-ökonomischen Wirkungen des Milieus ergibt dann eine Persönlichkeit, die trotz ständiger Überspannung physischer und geistiger Fähigkeiten bei Erfüllung der zeitlich begrenzten Aufgaben unter ständiger Zeitnot und Hast leidet. Die Eigenschaften, die den A-Typus des Benehmens charakterisieren, sind potentiell bei allen Menschen vorhanden, aber zeigten sich nur bei einigen. Die Autoren führten auch ein «behaviour pattern B» ein, das im Grunde jene Eigenschaften zusammenfaßt, die im Gegenteil zu der vorhergehenden Gruppe stehen. Die Angehörigen des A-Typus wiesen ein bedeutend höheres Vorkommen ischämischer Krankheiten (1960) auf, wobei noch eine bedeutende Korrelation mit einigen biochemischen und physiologischen Befunden (1959, 1960 und 1966) hinzukommt: erhöhtes Niveau an Cholesterol, Triglyceriden und Lipoproteinen, erhöhte Blutpräzipitation, erhöhtes Vorkommen von Arcus senilis corneae, erhöhte Exkretion von Katecholaminen, vor allem Noradrenalin im Harn während der Arbeitstätigkeit. Zwecks Unterscheidung der einzelnen Typen benützen die Autoren mehrere Methoden, einschließlich Beurteilung der betreffenden Person durch die Umgebung, gezielt arrangierte Interviews mit Registrierung einiger physiologischer Parameter. Sie legen großes Gewicht auf Verfolgung der Mimik, der Redensweise und Gestikulation, die bei Verhaltensweise A angeblich sehr rege sind. Eine weitläufige longitudinale Studie, die 3500 Männer im Alter von 39 bis 69 Jahren zählte, ermöglichte ihnen, binnen zweieinhalb Jahren 70 Personen auszuscheiden, bei denen ischämische Erkrankung in Erscheinung trat (1964). Aus dieser Anzahl gehörten 77% der Gruppe A an. Auf die gleiche Weise führten *Keith, Lown* und *Stare* (1965) eine unabhängige Untersuchung von 189 Männern im Alter zwischen 35 bis 55 Jahren durch; sie erzielten jedoch bedeutend weniger beweisführende Ergebnisse. Von an Ischämie erkrankten Personen wurden

nicht ganz 55% in Gruppe A eingereiht. Nicht einmal eine Korrelation der Gruppenzüge der Verhaltensweise A mit dem Cholesterolniveau war signifikant. Die Autoren machen darauf aufmerksam, daß die Untersuchung der motorischen Aktivität und der Anzeichen von Emotion zweifellos primär in der Beurteilung der Persönlichkeit ist, daß allerdings deren objektive Bewertung sehr schwierig ist (1956). Wie Filmstreifen erwiesen, machten sich nur wenige Leute durch Bewegungen in jenem Interview bemerkbar, das dem von *Rosenman* und *Friedman* ähnelte. Auch die Gruppe von Patienten bei *Russek* und *Zohman* (1958) wies einen bedeutenden Grad von Selbstbeherrschung und Zurückhaltung während des Interviews auf. *Heyden-Stucky* (1965) brachte bedenkliche Einwände gegen die Schlußfolgerungen von *Rosenman* und *Friedman* an, er kritisierte die kleine Anzahl von Fällen in einigen Studien und allzu bedeutende Vereinfachung des methodischen Zutritts, der die Bedeutung der Arbeit schmälert. Manche Autoren versuchen die Faktoren-Analyse zu benützen, in der sie einerseits Verhaltensweise, andererseits anamnesische Angaben und weiter einige objektive Angaben, wie Gewicht, Blutdruck und biochemische Werte, einschließen. Dies sind z. B. *Cady* et al. (1961) und wie bereits erwähnt *Minc* et al. (1963), die für das Studium der Persönlichkeit einige Punkte aus dem Cattel-Fragebogen benützten.

### **Epidemiologische Studien prospektiver Natur**

Im Grunde genommen kann Forschung dieser Art in retrospektive Studien – dies war bisher die Mehrheit – und prospektive Studien, die in der gegebenen Problematik von größerer Bedeutung sind, eingeteilt werden. Hierher gehören auch die bereits erwähnten Studien von *Friedman* und *Rosenman*. Auch die von *Brožek* et al. (1966) durchgeführte prospektive Studie ist bemerkenswert. Sie verfolgten 14 Jahre lang eine Gruppe klinisch gesunder Männer im Alter von 45 bis 55 Jahren. Aus der ursprünglichen Zahl von 258 Männern entwickelte sich bei 31 ischämische Erkrankung, 138 Männer blieben gesund und dienten als Kontrollgruppe. Außer weiteren Untersuchungen benützte *Brožek* (1966) den MMPI-Fragebogen und stellte bei den Patienten einen höheren Prozentsatz «männlicher» Interessen fest. Mit Hilfe anderer Fragebogen bewies er auch bei der Gruppe von Patienten eine Neigung zu höherer Aktivität. *Ostfeld* (1964) fand in einer zahlreichen Gruppe von Personen, die später an Ischämie erkrankten, einige spezifische Charakterzüge und emotionelle Tension.

Viele dieser Arbeiten weisen den praktischen Charakter epidemiologischer Studien auf. Epidemiologische Studien befassen sich allerdings mit dem Problem in breiteren Zusammenhängen, und dies ist mit Rücksicht auf die wahrscheinlich vielfältige Ätiologie ischämischer Krankheit richtig. Es wurde bereits erwähnt, daß Quantifikation der Belastung in jener Phase, in der sie durch den Organismus empfunden wird, schwierig ist. Es ist jedoch in gewissem Maße möglich, bestimmte Beziehungen bei einer größeren Anzahl von Personen, die

in derselben Gegend wohnen und bei denen die Wirkung eines verhältnismäßig gleichen Ausmaßes an geographischen oder gesellschaftlichen Faktoren vorausgesetzt werden kann, zu studieren. Genauso kann bei einer Gruppe von Personen, die denselben Beruf ausüben, die Wirkung von verhältnismäßig gut definierbaren Arbeitsfaktoren vorausgesetzt werden. Manche epidemiologische Untersuchungen ziehen auch die professionellen Faktoren in Erwägung (*Morris et al.* 1966), andere beachten sie nur oberflächlich (*Epstein* 1965).

### «Spezialkonflikte» im Tierreich und ihr Widerhall in der kardialen Sphäre

Wie bereits erwähnt, erklärt uns Epidemiologie nicht alles über die Mechanismen pathologischer Änderungen. Im Hinblick auf die bereits erwähnte phylogenetische Verwandtschaft emotionaler Reaktionen von Menschen und Tieren ist es daher angebracht, einige Teilmechanismen der pathogenen Wirkung des emotionellen Stresses auf Tieren zu studieren. Hier helfen uns sehr Befunde aus der vergleichenden Physiologie, Anatomie, in den letzten Jahren jedoch auch der Pathologie.

*Blohmke* und *Schaefer* (1966) sammelten in einer genauen Übersicht viele Beispiele aus dem Tierreich über den Einfluß der «sozialen Umwelt» auf den Gesundheitszustand des Einzelmenschen und auf die Lebensfähigkeit der Spezies. Einer dieser Faktoren sind soziale Konflikte, die durch gegenseitigen Kontakt von Tieren entstehen. Diese Konflikte führen zum Reiz des Hypophysen-Nebennieren-Systems und machen sich in Hypertrophie der Nebenniere geltend. Wie *Christian* (1955) anführt, sind diese Reaktionen von der Anzahl der Individuen im gegebenen Raum abhängig, in anderen Worten von der sogenannten Bevölkerungsdichte und auch von der sozialen Stellung des Tieres (*Davis* 1957). Das Gewicht der Nebenniere erhöht sich bei untergeordneten Tieren, während es sich bei dominanten Individuen nicht ändert. Vom Gesichtspunkt der kardialen Pathologie sind die Beobachtungen von *Ratcliffe* interessant, wonach bei gleicher Bevölkerungsdichte, aber bei Vergrößerung des Raumes und der Zahl von Tieren bei ihnen Arteriosklerose zunimmt.

Einen interessanten Beitrag zur Pathogenese von Koronarsklerose bilden auch weitere Beobachtungen von *Ratcliffe* (1962, 1963) im zoologischen Garten in Philadelphia, die auf eine Verwandtschaft zur menschlichen Pathologie weisen. Bei Sektionsuntersuchung verendeter Säugetiere und Vögel wurde festgestellt, daß koronäre Sklerose und Myokardinfarkt immer mehr im Zunehmen begriffen sind. Diese Erhöhung geht zu Lasten der veränderten sozialen Bedingungen der Zucht – die Zahl von Tieren im Käfig wird erhöht – und auch des Einflusses der Umgebung – höhere Besucherzahl – und somit weniger Ruhe für die Tiere. Weitere Versuche an Hühnern (1964) bezeugten, daß bei der Zucht von Männchen und Weibchen in gemeinsamen Käfigen, wenn eine größere Intensität der Konflikte zwischen den Männlein vorausgesetzt wird, es bei In-

dividuen männlichen Geschlechtes zu größerer Mortalität kam. Außerdem zeigte sich bei Sektionen auch, daß in diesen Fällen koronare Änderungen häufig waren. Einen interessanten Zutritt zur Untersuchung der Einflüsse äußerer Faktoren auf die Entstehung von Herzkrankheiten wählt die Gruppe von Poupa (*Wachtlová* et al. 1965). Sie stellten fest, daß eine gesetzmäßige Beziehung zwischen der Körpergröße und dem Gewicht des Herzens bei Vögeln und Säugetieren existiert, und dabei stellten sie auch Unterschiede in der Herzarchitektur fest. Bei frei lebenden Tieren, zum Unterschied von domestizierten Tieren, ist die Herzarchitektur vollkommener (höhere Dichte der Muskelfasern und auch der Kapillaren). Versuche bewiesen, daß diese Unterschiede im frühesten Zeitraum ontogenetischer Entwicklung entstehen und daß sie von der Herzbelastung gerade in dieser Zeit abhängig sind. Es scheint, daß die Adaptationsprozesse, die auf höherem neurohumoralem Niveau den Charakter von Funktionsänderungen besitzen, auf Zellniveau leichter als Dauerzustand fixieren. Alle erwähnten und viele weitere Forschungen zeigen an, daß der Einfluß sozialer Faktoren in der kardiovaskulären Gegend bedeutend ist und daß es zu zahlreichen Analogien mit menschlicher Pathologie kommt. Gleichzeitig wird darauf hingewiesen, daß hinter dem Faktor der «Domestikation» bei Tieren oft die Wirkung sozialer Faktoren verborgen ist (*Blohmke, Schaefer* 1966), die zu einem namhaften Teil durch emotionelle Streßsituationen gebildet werden.

### Das Studium der Pathogenese von Herzkrankheiten an Tiermodellen

Bei näherer Untersuchung dieser Einflüsse können uns vereinfachte Modelle an Tieren viel erklären, allerdings unter der Voraussetzung, daß wir bei der Interpretation der Ergebnisse die sozial bedingte Spezifität der menschlichen Psychik respektieren. Versuche an Tieren ermöglichen Einhaltung der standardisierten Versuchsbedingungen und somit Begrenzung der Zahl von Variablen. Die Arbeiten über experimentelle Neurosen, die in den Laboratorien von *I. P. Pavlov* ihren Anfang nahmen, und Versuche mit bedingtreflexen Änderungen des Kreislaufes von *K. M. Bykov* wurden zum Ausgangspunkt experimenteller Forschung psychogener Faktoren in der Ätiologie von kardiovaskulären Störungen. Zur Bildung experimenteller Neurose benützt man z. B. Diskrimination zwischen verschiedenen positiven und negativen Reizen (*Liddel* zit. *Broadhurst* 1961) oder Kollision positiver und negativer bedingter Reize bei der Umarbeitung ihrer Bedeutung (Nahrung und Abwehr). Auf diese Weise gelang es einigen sowjetischen Autoren (*Usiewitsch* und *Strachov, Jaroshevskij* u. a. zit. *Horváth* 1966), auf die Dauer von einigen Monaten eine Erhöhung des Blutdruckes hervorzurufen. *Gantt* (1960) befaßt sich seit einer Reihe von Jahren mit dem Studium der Herzkomponenten des bedingten Reflexes, namentlich mit dem Studium bei Tieren. *Masserman* (1962) studierte experimentelle Neurose bei Katzen und später bei Affen. Kollision im Reflexbereich oder physikalische Reize, mit deren

Hilfe er bei Katzen Neurose hervorrief, bewährten sich bei den in Entwicklung höherstehenden Affen wenig, dort waren im Gegenteil künstliche Eingriffe in die sozialen Beziehungen (Verlust des Partners, Verlust der führenden Stellung in der Gruppe) und emotionelle Einflüsse (Angst vor Reptilien) wirksam. Diese Erfahrung, die auch *Miminošvili* und *Magakjan* bestätigen, ist auch für menschliche Pathologie sehr wichtig und weist auf die wichtige Rolle der Gehirnzentren in der Pathogenese kardiovaskulärer Krankheiten. In diesem Zusammenhang wurde der Einfluß interindividueller und sozialer Beziehungen an Primaten im Institut für Pathologie und Therapie in Suchumi studiert. *Miminošvili* (1960) setzte Tiere protrahierten Konfliktsituationen auf die Weise aus, daß er nach längerem gemeinsamem Aufenthalt mit Weiblein das Männlein in einen danebenstehenden Käfig versetzte und ein anderes Männlein in den ursprünglichen Käfig einschloß. Mit Hilfe solcher Situationen gelang es *Miminošvili*, bei den Tieren kardiovaskuläre Störungen hervorzurufen: bei 4 Tieren war es Hypertension, bei einem Tier nur koronäre Insuffizienz, bei drei Tieren beides. Bei einem dieser Affen wurde der durchgemachte Infarkt durch Sektion beglaubigt. *Cerkovitsch* (1960) rief Neurose durch Störung des normalen täglichen Rhythmus von Wachen und Schlaf hervor. Von 11 Tieren entwickelte sich bei einem Hypertension, bei 3 koronäre Insuffizienz, und bei 5 wurden keine Kreislaufstörungen festgestellt. Auch *Magakjan* rief bei Affen Hypertension durch Störung der sozialen Beziehungen hervor. In anderen Versuchen (1965) benützt er dann Kastration zur Hervorrufung von Hypertension und koronärer Insuffizienz. Von 10 Affen entwickelten sich nach Kastration bei 8 Hypertension, bei 5 gleichzeitig auch koronäre Insuffizienz, die bei einem Tier allein festgestellt wurde. Dies waren dauernde Änderungen. Der Autor schlägt Vergleich mit menschlicher «klimakterischer Hypertension» und auch «klimakterischer Neurose» bei Frauen vor. Obwohl auch hier bestimmt hormonale Einflüsse die Hauptaufgabe bilden, bewiesen die Autoren gleichzeitig bei kastrierten Tieren experimentell auch Störung einiger vegetativer Funktionen. Mit Hilfe empfindlicher kardiologischer Methoden studierten *Stebbins* und *Smith* (1964) und weiter *Werdegär* (1964) gemeinsam mit *Brady* und *Mason* einige Änderungen bei den Abwehr- und Nahrungsreflexen. Diese Versuche sowie die Arbeit von *Forsyth* (1966) betrafen überwiegend Änderungen des Blutdruckes. *Groover* (1963) andererseits beobachtete frische Infarkte, wahrscheinlich auf Grund von Spasmen der Koronararterien bei Affen kurz nach Abfang. Auch weitere Arbeiten in dieser Richtung dokumentieren Beziehungen zwischen dem zentralen Nervensystem und Atherosklerose. *Mjasnikov* (1958) stellte direkten Zusammenhang zwischen chronischer Verabreichung von Stoffen mit hemmendem bzw. erregendem Effekt auf das Cholesterollniveau im Blut und der Frequenz aortaler Atherosklerose bei mit Cholesterol gefütterten Kaninchen fest. Auf ähnliche Weise beschreiben *Gunn et al.* (1960) chronische minimale elektrische Stimulation mittels Elektroden, die im Zwischenhirn in Kaninchen angebracht

wurden und die mit an Cholesterol reicher Diät gefüttert wurden. Die Kaninchen wiesen gegenüber den Kontrollen einen höheren Grad von Hyperlipämie und atherosklerotischen Befall des koronaren Flußbetts auf. *Těplov* (1965) beobachtete in einem Laboratoriumexperiment ischämische Änderungen im EKG in den ersten 20 bis 30 Minuten des Reizens des vorderen Teils des Hypothalamus. *Melville* et al. (1963) gelangten bereits vor ihm zu ähnlichen Ergebnissen, und analoge Ergebnisse erhielt auch *Weinberg* (1963) beim Reizen der Seiten- und Rückenteile des Hypothalamus (zit. *A.B. Trubeckoj* 1966).

### **Die Interpretation von experimental gewonnenen Erkenntnissen und die weiteren Perspektiven dieser Art von Forschung**

Mechanische Übertragung der experimentellen Ergebnisse vom Tier auf den Menschen wäre gerade in der kardiovaskulären Gegend bestimmt unrichtig. Analogien aus Versuchen an Tieren und auch Erkenntnisse aus der menschlichen Kardiologie zeigen an, daß die Einflüsse, denen das Nervensystem des Menschen von heute ausgestellt ist, bestimmt nicht ohne Reaktion in seinem kardiovaskulären Apparat verlaufen. Es wurde bereits erwähnt, daß die Weise, auf die die Gesellschaft ihren sozio-ökonomischen Einfluß auf den Einzelmenschen geltend macht, durch eine Kette verschiedener Konflikt- und Streßsituationen gegeben ist. Der eigentliche pathogenetische Effekt wird, wie vorausgesetzt wird, auf neurohumoralem Wege vermittelt. Durch Streßwirkung kommt es zum Ausschwemmen der Katecholamine, erhöhter Produktion von Nebennierenhormonen, Mobilisierung freier Fettsäuren. Es muß vorausgesetzt werden, daß diese in nichtadäquaten Situationen vorkommenden Wirkungen, die energetisch ungenügend ausgenutzt wurden, nicht schädlich sind. Bei akutem Myokardinfarkt kommt es zur Vermehrung der Katecholamine im Harn und auch im zirkulierenden Blut (*Raab* 1955, *Richardson* 1960). Auch in unseren eigenen Versuchen fanden wir in Fällen akuten Myokardinfarkts im Harn ein erhöhtes Niveau von Vanillinmandelsäure, des Hauptmetaboliten der Katecholamine, das sehr allmählich sank. Noch markanter war die Erhöhung des Niveaus freier Fettsäuren in der akuten Phase des Infarkts, gefolgt von bedeutendem Sinken in den nächsten Tagen. Obwohl Katecholamine einen wichtigen Faktor in der homeostatischen Regulierung der Hämodynamik bilden, haben sie Einfluß auf Verminderung der Herzfähigkeit (*Gollwitzer* 1952) und können ischämische Änderungen im EKG bei normalen Personen hervorrufen. In Versuchen an isolierten Organen wurde auch die direkte Wirkung der Katecholamine auf koronare Blutgefäße (*Zuberbühler* 1965) bewiesen. *Magakjan* (1965) gelang es, durch Bluttransfusion von Affen mit koronarer Insuffizienz bei gesunden Tieren auf der EKG-Kurve sichtbare ischämische Veränderungen hervorzurufen. Zahlreiche Autoren betrachten Personen mit erhöhter sympa-

thoadrenaler Aktivität als die häufigsten Opfer ischämischer Krankheiten. In diesem Zusammenhang sind die Feststellungen von Raab et al. (1965) interessant, die in einer Gruppe von Personen Sympathikotonie mit Hilfe der Untersuchung der Herztätigkeit verfolgten. Sie stellten fest, daß emotionell leicht erregbare Personen und andererseits Personen mit überwiegend sitzender Lebensweise höchste Sympathikotonie aufweisen.

In unserem Bericht führten wir Tatsachen an, die die Teilnahme psychogener Faktoren in der Pathogenese von Herzkrankheiten und vor allem ischämischer Krankheiten bezeugen. Sollte man jedoch in der gegebenen Problematik zu definitiven Schlußfolgerungen gelangen, wird es notwendig sein, alles daranzusetzen, um koordinierte komplexe Forschung sowohl auf dem Gebiete der Epidemiologie, vor allem mittels prospektiver Studien an großen Gruppen von Personen, als auch auf dem Gebiet der experimentellen Forschung, welche die vorausgesetzten pathogenetischen Mechanismen überprüfen sollte, zu erzielen.

#### Literatur

- Blomke M., Schaefer H.: Die soziale Umwelt von Tier und Mensch als Krankheitsfaktor. *Arbeitsmed., Sozialmed., Arbeitshygiene* 1, 5 (1966).
- Broadhurst P.L.: Experimental Neurosis in: *Handbook of Abnorm. Psychol.* Ed. J.H. Eysenck (New York 1961).
- Bronte-Stewart R.: Certain etiologic aspects of atherosclerosis. *Angiology* 16, 422-432 (1965).
- Brožek J.: Personality differences between potential coronary and noncoronary subjects. *Ann. the New York Acad. Sci.* 134/2, 1057-1064 (1966).
- Cady L.D., Gertler M.M., Gotisch L.G. and Woodbury M.A.: The factor structure of variables concerned with coronary heart disease. *Behav. Sci.* 6, 37 (1961).
- Cathey Ch., Jones H.B., Naughton J., Hammarsten J.F. and Wolf S.: The relation of life stress to the concentration of serum lipids in patients with coronary artery disease. *Amer. J. Med. Sci.* 244/4, 421-442 (1962).
- Charvát L.: Duševní zátěže a choroby krevního oběhu (Psychische Belastung und Zirkulationskrankheiten). *Vnitřní lékařství* 9/9, 833-842 (1963).
- Charvát J., Dell P., Folkow B.: Mental Factors and Cardiovascular Diseases. *Cardiologia* 44, 124-141 (1964).
- Christian J.J.: Effect of population size on the weights of the reproductive organs of male white mice. *Amer. J. Physiol.* 181, 477 (1955).
- Cleveland S.E. and Johnson D.L.: Personality patterns in young males with coronary disease. *Psychosom. Med.* 24, 600-610 (1962).
- Davis D.E.: Relation of adrenal weight to social rank in mice. *Proc. Soc. exp. Biol.* 94, 728 (1957).
- Dreyfuss F.: Role of emotional stress proceeding coronary occlusion. *Amer. J. Cardiol.* 3, 590-597 (1959).
- Dunbar F.: *Psychosomatic Diagnosis*. New York: Paul Hoeber, Inc., 1943.
- Epstein F.H.: The epidemiology of coronary heart disease, a review. *J. Chron. Dis.* 18, 735-774 (1965).
- Forssman O. and Lindgard B.: The post coronary patient. *J. Psychosom. Res.* 3, 89 (1958).
- Forsyth R.P.: Hypertensive Responses to chronic Stressful Experiences in Rhesus Monkeys. *Symp. Study of Higher Nervous Functions* (Prag 1966).
- Friedberg C.: Physical effort and emotion in acute coronary thrombosis. *Circulation* 32, 85-87 (1963).
- Friedman M., St. George S., Byers S.O. and Rosenman R.H.: Excretion of catecholamines, 17-ketosteroids, 17-hydroxycorticoids and 5-hydroxyindole in men exhibiting a particular behavior pattern (A) associated with high incidence of clinical coronary artery disease. *J. clin. Invest.* 39, 758 (1960).

- Friedman M., Rosenman R.H.*: Over behavior pattern in coronary disease. *J.A.M.A.* 173, 1320 (1960).
- Friedman M. and Rosenman R.H.*: Association of specific over behavior pattern blood and cardiovascular findings. *J.A.M.A.* 169, 1286 (1959).
- Gantt W.H.*: Cardiovascular component of the conditional reflex to pain, food and other stimuli. *Physiol.Rev.* 40 (suppl. 4), 266-291 (1960).
- Gertler M.M. and White P.D.*: Coronary heart disease in young Adults. Harvard University Press, Cambridge 1954.
- Gollwitzer M.K., Witzleb E.*: Die Wirkung von 1-Noradrenalin auf die Energetik und die Dynamik des Warmblüterherzens. *Pflügers Arch.ges.Physiol.* 255, 469-475 (1952).
- Groover M.E., Seljiskog E.L., Haglin J.J., Hitchcock C.R.*: Myocardial infarction in the Kenya baboon without demonstrable atherosclerosis. *Angiology* 14, 409 (1963).
- Gunn C.G., Friedman M. and Byers S.O.*: Effect of chronic hypothalamic stimulation upon cholesterol-induced atherosclerosis in the rabbit. *J. of clin. Investigation* 39/12, 1963-1972 (1960).
- Heyden S.*: Die Verbreitung der Herzkrankheiten in der Welt; in: *Das kranke Herz.* S. 25-38. Hg. Johannes Schlemmer. München: Piper, 1965.
- Horváth M.*: Experimentelle Neurosen und Kreislauf. Soziosomatik der Kreislaufkrankheiten, S. 57-67, Steinkopf Verlag, Darmstadt 1966.
- Joliffe N., Archer M.*: Statistical associations between coronary heart disease death rates and certain environmental factors. *J.chron.Dis.* 9, 636-652 (1957).
- Keith R.A.*: Personality and Coronary heart disease: a review. *J.chron.Dis.* 19, 1231-1243 (1966).
- Keith R.A., Lown B., Stare F.J.*: Coronary Heart Disease and Behavior Patterns. *Psychosom. Med.* 27/5, 424-434 (1965).
- Magakjan G.O.*: Znatschenie humoralnych faktorov v vozniknovenii koronarnoj nedostatotschnosti u obezjan. *Voprosy fiziol., eksperimentalnoj patologii i radiobiol.* (Suchumi 1965 b).
- Magakjan G.O.*: Kastracionnaja gipertonija i koronarnaja nedostatotschnost u bezjan. *Voprosy fiziol., eksperimentalnoj patologii i radiobiol.* (Suchumi 1965 a).
- Masserman J.H.*: Drugs, Brain and Behaviour - An experimental approach to experimental psychoses. *J.Neuropsychiatry*, 3 suppl. 1, 104-113 (1962).
- Melville K.I., Blum B., Shister H.E., Silver M.D.*: Cardiac ischemic changes and arrhythmias induced by hypothalamic stimulation. *Amer.J.Cardiol.* 12/6, 781-791 (1963).
- Miller C.K.*: Psychological Correlates of Coronary Artery Disease. *Psychosom. Med.* 27/3, 257-265 (1965).
- Miles N.N.W., Waldfogel S., Barrobee E.L. and Cobb S.*: Psychosomatic study of 46 young men with coronary artery disease. *Psychosom.Med.* 16, 455 (1954).
- Miminošvili D.I., Magakjan G.O. and Kokaia G.I.A.*, in: *Theoret. and Pract. Problems of Medicine and Biology in Experiments on Monkeys* (Oxford 1960, russisch 1956).
- Minc S.*: Psychological factors in coronary heart disease. *Geriatrics* 20, 747-755 (1965).
- Mjasnikov A.L.*: Influence of some factors on development of experimental cholesterol atherosclerosis. *Circulation* 17, 99 (1958).
- Morris J.N., Kagan A., Pattison D.C., Gardner M.J. and Raffle P.A.B.*: Incidence and prediction of ischaemic heart-disease in London busmen. *The Lancet* 10, 553-559 (1966).
- Ostfeld A.M., Lebowitz B., Shelelle R.B.*: A prospective study of the relationship between personality and coronary heart disease. *J.Chron.Dis.* 17, 265-276 (1964).
- Pell S., D'Alonzo C.A.*: A three-year-study of myocardial infarction in a large employed population. *J.A.M.A.* 175, 463 (1961).
- Raab W., Gige W.*: Norepinephrine and epinephrine content of normal and diseased human hearts. *Circulation* 11, 593-602 (1965).
- Raab W., Krzywonek H.J.*: Cardiovascular Sympathetic Tone and Stress Response Related to Personality Patterns and Exercise Habits. *Amer.J.Cardiol.* 16/1, 42-53 (1965).
- Ratcliffe H.L.*: Environmental factors and coronary disease. *Circulation* 27, 481 (1963).
- Ratcliffe H.L., Snyder R.L.*: Patterns of disease, controlled populations and experimental design. *Circulation* 26, 1352 (1962).
- Ratcliffe H.L., Snyder R.L.*: Myocardial infarction: A response to social interaction among chickens. *Science* 144, 425 (1964).
- Richardson J.A., Woods E.F., Bugwell E.E.*: Circulating epinephrine and norepinephrine in coronary occlusion. *Am.J.Cardiol.* 5, 613-618 (1960).
- Rosenman R.H., Friedman M., Straus R., Wurm M., Jenkins C.D., Messinger H.B., Kositchek R., Hahn W. and Werthessen N.T.*: Coronary heart disease in the Western Collaborative Group Study. *J.A.M.A.* 195, 96 (1966).
- Russek H.J., Burton J., Zohman B.*: Relative significance of heredity, diet and emotional stress in coronary heart disease in young adults. *Amer.J.Med.Sci.* 235, 266-270 (1958).

- Russek H.J.*: Emotional stress and coronary heart disease in American physicians. *Amer. J. Med. Sci.* 240, 711-721 (1960).
- Sigler L.H.*: The mortality from arteriosclerotic and hypertensive heart diseases in the United States. II. Possible Relation to Industry. *Amer. J. Cardiol.* 3, 605 (1959).
- Sigler L.H.*: Abnormalities in the electrocardiogram induced by emotional strain. *Amer. J. Cardiol.* 8, 807-814 (1961).
- Stebbins W.C., Smith O.A.Jr.*: Cardiovascular concomitants of the conditioned emotional response in the Monkey. *Science* 144, 881-883 (1964).
- Těplov S.I.*: Rol adrenergičeskich mehanizmov v proizchozdenii dlitelnykh izmenenij elektrokardiogrammy i krovjanovo davlenija posle razdraženija gipotalamusa. *Fiziol. J. UDSR* 51/5, 554-563 (1965).
- Tscherkovitsch G.M.*: Eksperim. nevroz u obezjan wyzvanij naruscheniem sutotschnogo stereotipa. *Fiziol. i patol. vysshei nerv. dejat. obezjan*, 123-132 (Suchumi 1960).
- Trubeckoj A.B.*: Voprosy koronarnogo krovoobrazenija v issledovanijach poslednich let. *Fiziologia tseloveka i zivotnykh* 1965 (Moskau 1966).
- Wachilová M., Rakušan K., Poupa O.*: The coronary terminal vascular bed in the heart of the hare (*lepus europeus*) and the rabbit (*oryctolagus domesticus*). *Physiol. Bohemoslov.* 14, 328-331 (1965).
- Wardwell W.I., Bahnon C.B., Caron N.S. and Eisenberg H.*: Social and psychological factors in myocardial infarction. (zit. Mine 1965).
- Weiss E., Dlin B., Rollin H.R., Fischer H.K. and Bepler C.C.*: Emotional factors in coronary occlusion. *Archs. intern. Med.* 99, 628 (1957).
- Werdegar D. et al.*: Timberline Conf. on Psychophysiol. Aspects of Cardiovascular Disease. *Psychosom. Med.* 26/4, Part II, 494-496 (1964).
- WHO*: Studies on the prevention of ischaemic heart disease. Report on a Working Group convened by the Regional Office for Europe of the World Health Organization, 1965.
- Zuberbuhler R.C., Bohr D.F.*: Responses of coronary smooth muscle to catecholamines. *Circulat. Res.* 16/5, 431-440 (1965).

Adresse der Autoren: *V. Hrubec* und *M. Horváth*, Srobarova 48, Prag 10, Tschechoslowakei