

# A SZORONGÁS MINT ÖNÁLLÓ KARDIOVASZKULÁRIS RIZIKÓFAKTOR

**Bánki M. Csaba**

Pszichiátriai Szakkórház, Nagykálló

Érkezett: 2006. febr. 28. Elfogadva: 2006. márc. 10.

## ÖSSZEFOGLALÁS

A szorongásos tünetek, a diagnosztizálható szorongásos zavarok minden jel szerint hasonló súlyú kardiovaszkuláris rizikótényezőt képviselnek, mint az elhízás, a hipertónia, a mozgásszegény életmód vagy a hiperlipidémia. A szorongásos zavarokat kísérő noradrenalin- és mellékvesekéreg-túlműködés, a fokozott szimpatikus aktivitás, valamint egyes centrális neuropeptidok és citokinek tartósan magas szintje emberben és állatkísérletes modellekben közvetlenül emeli a vérnyomást és ritmuszavarokat eredményez, károsítja az endothelt, kedvezőtlenül hat a keringés dinamikájára és fokozza a trombóziskészséget. A szorongás emellett közvetve, az életmód kedvezőtlen alakításával is növeli a kardiovaszkuláris vulnerabilitást. Mindennek jól ismert eredménye, hogy szorongásos zavarok mellett többszörösére nő a koszorúérbetegség, az infarktus és több más kardiovaszkuláris betegség incidenciája. Szorongó betegekben ezek fiatalabb életkorban jelentkeznek, gyorsabban progrediálnak és szignifikánsan magasabb a mortalitásuk. A szorongásos zavarok jobb felismerése és korszerű kezelése hozzájárulhat a Magyarországon kiugróan magas – és fiatal korban kezdődő – kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás csökkentéséhez.

**KULCSSZAVAK:** szorongás, kardiovaszkuláris kockázat, biokémiai tényezők, mortalitás

## ANXIETY AS AN INDEPENDENT CARDIOVASCULAR RISK

Anxiety itself, and anxiety disorders in particular, seem to represent an independent risk factor for cardiovascular diseases as important as obesity, hypertension, sedentary lifestyle or hyperlipidemia. Anxiety-related noradrenaline and HPA overactivity, excessive sympathetic nervous system activation, and the permanently elevated level of several neuropeptides and cytokines result in hypertension and arrhythmias, endothel lesions, detrimental hemodynamic changes and platelet overactivation facilitating thrombosis. Patients with severe and sustained anxiety usually have additional adverse health behaviors which further aggravate the hazards. Epidemiological studies agree in finding markedly increased incidence of myocardial infarct, coronary heart disease or other cardiovascular conditions, often with earlier age of onset, faster progression and higher lethality, in anxiety disorder patients. Better recognition and adequate treatment of anxiety disorders may therefore contribute to curbing the excessive – and typically early-onset – cardiovascular morbidity and mortality in Hungary.

**KEYWORDS:** anxiety, cardiovascular risk factor, biochemical link, mortality

## Bevezetés

A szorongásos zavarok a leggyakoribb pszichiátriai problémák közé tartoznak: egy adott pillanatban a világon legalább 400 millió ember szenved éppen szorongásos zavartól. A korszerű operacionális kritériumokkal definiált szorongásos zavarok együttes pont-prevalenciája a fejlett országokban 2–8%, egyéves prevalenciája 9–17% körül jár. Annak az

esélye, hogy valakiben az élete során legalább egyszer klinikailag jelentős szorongásos tünetcsoport alakuljon ki, körülbelül 14–25%, más szóval az összlakosság egynegyede-ötöde érintett lehet. A magyarországi adatok ezekhez nagyon hasonlóak (Szádóczy, 2000): mi is a fenti szórátartományokon belül, jóllehet azok felső határához közel helyezkedünk el.

Mindennek ellenére a szorongásos zavarok felismerése az orvosi gyakorlatban a mai napig

meglepően hiányos – ami a mentális zavarokról általánosságban is elmondható. A családorvosok a tünetek alapján diagnosztizálható pszichiátriai zavaroknak tipikusan kevesebb, mint a felét ismerik fel. A szorongásos zavarokban ez az arány még sokkal kedvezőtlenebb: amíg a klinikailag jelentős depressziók 56%-át a háziorvosok (legalábbis az Egyesült Királyságban) mára azonosítani tudják, addig a szorongásos zavaroknak *csupán 23%-át* ismerik fel pszichiátriai problémaként (Colhoun és mtsai, 1998). A depresszióval szövődött (komorbid) szorongások felismerésének 65%-os aránya sem sokkal sikeresebb a “tisztá” depressziók diagnózisánál, ami jól tükrözi a szorongásos tünetek azonosításának nehézségeit. Összehasonlításképp: ugyanezek a brit családorvosok az első ízben látott betegek magas vérnyomását 63%-ban azonnal diagnosztizálták (hogy ez jó vagy rossz felismerési arány, megítélés kérdése).

Nyilvánvaló, hogy a szorongásos zavarok adekvát kezelésének elmaradása mindenekelőtt a felismerés nehézségeire vezethető vissza. Az általános orvosi gyakorlatban a betegek nem szívesen beszélnek a mentális (szorongásos) problémáikról, inkább a szomatikus tüneteiket hangsúlyozzák (Colhoun és mtsai, 1998b). Ehhez társulnak a pszichiátriai, tehát általánosságban “az agyra ható” gyógyszerekkel szembeni és időről-időre mesterségesen is felfűtött előítéletek. Ezekről olykor az orvosok sem mentesek: sokuk maga is “szervi ártalmaktól”, hozzászokástól, “függőségtől” félti a betegeit, máskor – talán régi és félreértett pszichológiai olvasmányok hatására – meggyőződéssel hiszi, hogy a betegnek “magának kell akarnia a gyógyulást”. Ehhez járulnak a beteg aggodalmai: félelem a mellékhatásoktól, a túladagolástól, attól hogy a gyógyszer valamiképp megváltoztatja a személyiségét, netalán valamiféle “mesterséges” állapotot idéz elő. Mások a gyógyszer-szedést a mentális betegség beismerésével azonosítják, ezért tiltakoznak a pszichofarmakonok ellen. Talán elsősorban ennek tulajdonítható, hogy a családorvosok felismert szorongásos zavarok esetében is csak ritkán (alig 35%-ban), sőt az általuk diagnosztizált depressziókban is legfeljebb 50–52%-ban javasolnak gyógyszeres kezelést. A szorongásos betegek közel egyharmadában elegendőnek vélik az általános orvosi tanácsadást, másik egyharmadukat pedig valamilyen egyéb (nem pszichiátriai) szakellátáshoz irányítják (Ormell és mtsai, 1991).

Márpedig a kezeletlen szorongás következményei, szövődményei közismertek és súlyosak. A komorbid pszichiátriai zavarok (depresszió, személyiségváltozás, alkoholabúzus és más kémiai szerfüggőségek stb.) valamint a hozzájuk társuló igen jelentős szuicid kockázat mellett elsősorban az eredeti szorongásos zavar fokozódó mélyülése és állandósulása jelenti a legnagyobb problémát. Mindenekelőtt ez felelős az életminőség progresszív és nagyfokú romlásáért, a teljesítőképesség és a szociális funkciók fokozódó elvesztéséért, aminek közismert végeredménye az esetek tekintélyes részében a keresőképtelenség, majd a rokkantság.

Mindehhez egy korábban gyakran alulbecsült tényező járul: az, hogy a krónikus szorongás bizonyíthatóan megnöveli – többek között – a “valódi” kardiovaszkuláris megbetegedések számát és nagymértékben rontja azok prognózisát. Úgy tűnik, hogy a szorongás nem csupán “lelki” úton, nem csupán az életmód kedvezőtlen befolyásolásán keresztül, hanem kísérletesen reprodukálható élettani, biokémiai mechanizmusokon keresztül közvetlenül is fokozza a kardiovaszkuláris (CV) morbiditást, illetőleg a mortalitást. Magyarországon ennek különös jelentőséget ad, hogy a hazai CV mortalitás európai mértékkel mérve feltűnően magas, a fiatalok CV események száma pedig kifejezetten aggasztó (Józan, 2002).

### A szorongás neurobiológiája

Az elmúlt évtizedekben, elsősorban a képalkotó technikákkal “megerősített” laboratóriumi vizsgálatok nyomán, kezdenek viszonylag jól kirajzolódní a szorongást szabályozó agyi rendszerek anatómiai részletei és ezek kölcsönhatásai. Ma minden kétséget kizáróan a limbikus rendszer, azon belül is az amygdala tűnik az egyik legfontosabb központi regulátor elemnek: a szenzoros kéregből közvetlenül, illetve a thalamuson keresztül érkező külső jelek itt integrálódnak a hippocampus által közvetített korábbi “emléknyomok” hatásaival és ennek eredményeképpen az amygdala centrális (vagy részben laterális) magcsoportjában jön létre a félelmi válasz elsődleges komponense. Innen számos különböző efferens kapcsolat hozza létre a viselkedésben megjelenő félelmi-szorongásos reakciók élettani összetevőit. A locus coeruleus aktivitása eredményezi a közismert noradrenalin választ; a hipotalamusz paraventriculáris magja indítja el a corticotropin-

releasing hormon (CRH) fokozott elválasztását és vele a hipofízis ACTH-stimulációján keresztül a mellékvesekéreg-tengely aktivációját; a hipotalamusz laterális magja közvetlenül fokozza a szimpatikus autonóm rendszer készenléti állapotát; a *nucleus parabrachialis* közvetíti a légzőközpont növekvő ingerlékenységét, ami a szorongást kísérő respiratorikus tünetekért felelős; végül a periaqueductális szürkeállomány mediálja a szorongásokkal kapcsolatos korábbi kondicionált reflexek, így a védekező magatartás (például a “freezing”) bizonyos elemeit (Gorman és mtsai, 2000). A valóságos helyzet ennél jóval bonyolultabb és az insulától a *nucleus tractus solitarii*-ig számos további régiót involvál (1. ábra).

Biokémiailag az akut szorongásos válasz két primer neurotranszmittere a noradrenalin és a CRH. A kettő nem független egymástól, a *locus coeruleus* és a *nucleus paraventricularis* között ugyanis kölcsönös facilitáció (pozitív visszacsatolás) mutatható ki. A szorongásos reakció során számos további neurotransmitter, illetve neuropeptid aktiválódik: ezek között a legtöbb adat a dopaminról, a galaninról, az Y-neuropeptidről és a kolecisztkininről van. A szélsőségesen erős vagy hosszantartó szorongásos állapotokban mindezen túl jelentős szerepet játszik a szerotonerg rendszer, a GABA/benzodiazepin struktúra, a glutaminerg transzmisszió, később a glukokortikoid visszacsatolás és az oxitocin-vazopresszin tengely is. Fiziológias körülmények között ez utóbbiak részben már a szorongásos válaszok kompenzatóros mechanizmusait, azaz határok között tartását hivatottak biztosítani (Charney, 2004).

A perifériáról érkező és félelemkeltő, szorongásos választ kiváltó ingerek tehát részben a prefrontális kéreg, részben a szenzoros thalamusz felől jutnak egyfelől az orbitofrontális kéregbe, másfelől közvetlenül az amygdalába. Az amygdala integrálja a beérkezett jeleket és amennyiben ezek hatására kialakul a közvetlen “vészjelzés”, akkor ennek legfontosabb efferens mediátorai a noradrenerg aktivitás fokozódása, a mellékvesén át érvényesülő neuroendokrin (glukokortikoid) válasz, valamint mindezekon túl a n. vagus dorzális magját is magába foglaló paraszimpatikus stimuláció (Carney és mtsai, 2000). Hosszú ideje jól ismert, hogy ugyanezek a neurokémiai és neuroendokrin hatások szignifikáns, szélsőséges esetekben gyakran kedvezőtlen változásokat idézhetnek elő a szív- és keringési rendszerben is.

## Szorongás, stressz és kardiovaszkuláris morbiditás

A nem-pszichiátriai szakirodalomban többnyire csak „pszichoszociális stressz”-nek, máskor „fokozott emocionalitásnak” nevezett állapotok – amelyek valójában nagyon gyakran klinikailag diagnosztizálható depressziót, máskor pedig szorongásos zavarokat fednek – igazoltan fokozzák a kardiovaszkuláris események (hipertónia, angina, infarktus, koszorúérbetegség, atheroszklerózis stb.) kockázatát és rontják azok prognózisát. Ennek magyarázata kettős: egyfelől a szorongó beteg életvitele általában egészségtelenebb és ezért közvetve több kardiovaszkuláris rizikófaktornak van kitéve (kevesebbet törődik a megfelelő táplálkozással, a testsúlyával, a testmozgással, kevesebb a pozitív szociális élménye, ezzel szemben – már csak szorongásoldás céljából is – sokat dohányzik és/vagy rendszeres alkoholfogyasztó stb.), másfelől a korábban felsorolt neurokémiai mediátorok közvetlenül is károsítják a keringési rendszert. Számos jel mutat arra, hogy mindkét mechanizmus létezik és ezek egymás mellett, részben egymástól függetlenül érvényesülnek (Kubzansky és mtsai, 2000). A szorongásos állapotokat kísérő életmódváltozások további része a megküzdési technikák kudarca, a gyakori szociális izoláció, a támaszrendszer gyengülése vagy elvesztése. A szorongás közvetlen kardiovaszkuláris hatásai közül talán a leglényegesebb a szimpatikus idegrendszer és a hipotalamusz–hipofízis–mellékvesekéreg tengely permanens túlműködése, a szívritmus autonóm szabályozásának felborulása, a vérlemezkék fokozott aggregációs készsége és ezzel együtt a vér viszkozitásának növekedése, a közvetlen érfal-károsodás és a plakk-ruptúrák nagyobb kockázata (Sirois és mtsai, 2003). Ezek együttvéve jelentősen fokozzák a koronáriabetegség kialakulásának valószínűségét, illetve súlyosbítják a már meglévő elváltozásokat. Az eredmény ekkor a panaszok fokozódása és gyakoribbá válása, ami újabb kedvezőtlen életmódváltozásokhoz vezethet és ezzel tovább rontja a célzott kezelés kilátásait is.

A szorongásos állapotok a szimpatikus rendszer túlműködésén keresztül többé-kevésbé állandósult tachycardiát és emelkedett, vagy minimális ingerekre is kiugró, labilis vérnyomást idéznek elő. Ez meglévő endothel-károsodás (túlérzékenység) esetén tartós vazokonstrikciónak vezet, ami növeli a miokardiális iszkémia kockázatát. A tar-

tósan túlfokozott noradrenerg tónus másik gyakori kísérője a ritmuszavarok megszorodása. Meglehetősen komplex mechanizmus révén a permanens szimpatikus túlműködés közvetlen endothel-károsodáshoz, megnövekedett plakk-képződéshez és azok fokozott sérülékenységéhez vezet; mindez hosszú távon az intima megvastagodását, végsősoron pedig az atheroszklerotikus folyamat felgyorsulását eredményezi (Ablad és mtsai 1988; Rozanski és mtsai, 1999; Ghiadoni és mtsai 2000). Mindehhez társul a haemokoncentráció, a vér viszkozitásának növekedése és a vérlemezkék – szerotonin-mediált – aktivitásfokozódása, azaz a megnövekedett trombózis-hajlam (Manuck és mtsai, 1998).

A tartósan fennálló, jelentős és állandósult szorongás tehát közvetlenül, biokémiai úton növelheti az iszkémiás szívbetegség (és vele a miokardiális infarktus), a ritmuszavar és az ahhoz kapcsolódó keringési zavarok, a potenciálisan fatális koronáriabetegség, a trombózis, majd végül a felgyorsult atheroszklerózis kockázatát. Mindebben központi szerepet játszik a súlyos szorongást kísérő neurokémiai változások közvetlen endothelkárosító hatása. Kísérletesen igazolható, hogy különféle tartós / ismétlődő stresszhatások emberben és állatokban egyaránt csökkentik az érfal relaxációját és ezzel dilatációját kiváltó nitrogénoxid (NO) felszabadulását, vele párhuzamosan viszont növelik a vazokonstriktor endothelin-1 koncentrációját. Stresszhatásra megemelkedik a vazoaktív citokinek (interleukin-1, interleukin-8, TNF-stb.) és vele egyes immunglobulinok koncentrációja, ami együttvéve mind az érfal-károsodás kialakulásának veszélyét növeli vagy gyorsítja a meglévő elváltozások progresszióját (Everson és mtsai, 1997b; Rajagopalan és mtsai, 2001; Suarez és mtsai, 2004). Úgy tűnik tehát, hogy a hosszantartó szorongásos zavarok mellett ismert módon megnövekedett kardiovaszkuláris morbiditásnak nem csupán „lelki”, szociális és közvetett – a körülményekből és az életmódból eredő – magyarázata, hanem közvetlen élettani-biokémiai kapcsolata van.

### A szorongás mint közvetlen rizikófaktor

Sok adat igazolja, hogy koronáriabetegségben a szorongásos tünetek növelik a relapszus esélyét és csökkentik a terápia hatékonyságát (Moser és mtsai, 1996). Egy tekintélyes nagyságú (N=1759)

normatív mintában 20 éves utánkövetéssel a szorongásos zavarok a koronáriabetegség relatív kockázatát a 2.4-szeresére növelték. A szorongás ott a legjelentősebb(!) rizikótényezőnek adódott, megelőzve a depressziót és az agresszív-indulatos személyiségvonásokat (Kubzansky és mtsai, 2000). Egy valamivel korábban végzett hasonló vizsgálatban a klinikailag diagnosztizálható szorongásos zavarok jelenléte a fatális koronáriabetegség kockázatát – a nonspecifikus faktorok kiszűrése után – az 1.9-szeresére, a hirtelen kardiovaszkuláris halál rizikóját 4.5-szörösére növelte (Kawachi és mtsai, 1994). A sokat idézett Framingham Heart Study egyik része (Eaker és mtsai, 1992) 20 éven át követte 749 középkorú nő összes bekövetkező koronária-eseményét; azt találták, hogy a szorongás ebben a populációban csaknem nyolcszorosára(!) fokozta a koszorúérbetegség rizikóját. Hasonló eredményeket regisztráltak számos más vizsgálatban is, ezek áttekintését adja például Kuper és mtsai (2002): a szorongás a legtöbb hosszú követéses vizsgálatban kétszeres-nyolcszorosára fokozta a kardiovaszkuláris megbetegedések kockázatát, *miután* a többi ismert rizikófaktor (hipertónia, testsúlytöbblet, dohányzás, mozgáshiány stb.) kiszűrték. Pánikbetegek koronária-mortalitása a nem szorongó betegekéhez közel kétszerese, tartós generalizált szorongás pedig akár háromszorosára is emelheti a fatális miokardiális infarktus bekövetkezésének esélyét. Szorongásos zavarokban gyakori a stresszválaszt követő gyors és szélsőséges tenzióemelkedés, ez pedig prognosztikai jel lehet az atheroszklerotikus folyamatok felgyorsulására. Az erős szorongás kifejezetten megnöveli a hemosztázisra és a vérlemezke-aggregációra való hajlamot, ami szintén kockázati tényező a koronáriabetegség kialakulására, illetve súlyosbodására (Rozanski és mtsai, 1999). Egy 3107 fős mintában 55–84 éves személyek hét és fél éves követése során a műszeresen mérhető érfal-megvastagodás krónikus szorongás mellett a szorongásmentes betegekben mérhető érték *kétszerese*, a carotis-plakkok előfordulása pedig krónikus szorongás mellett *három és félszer* volt gyakoribb (ez utóbbit kizárólag férfiakban észlelték). Nagy valószínűséggel ezzel függhetett össze a szorongó férfiak hét és fél év alatt észlelt közel *kétszeres mortalitása* a nem szorongókhöz viszonyítva (Van Hout és mtsai, 2004). A nők összesített mortalitását ebben a vizsgálatban a tartós szorongások nem növelték; ezt a külön-



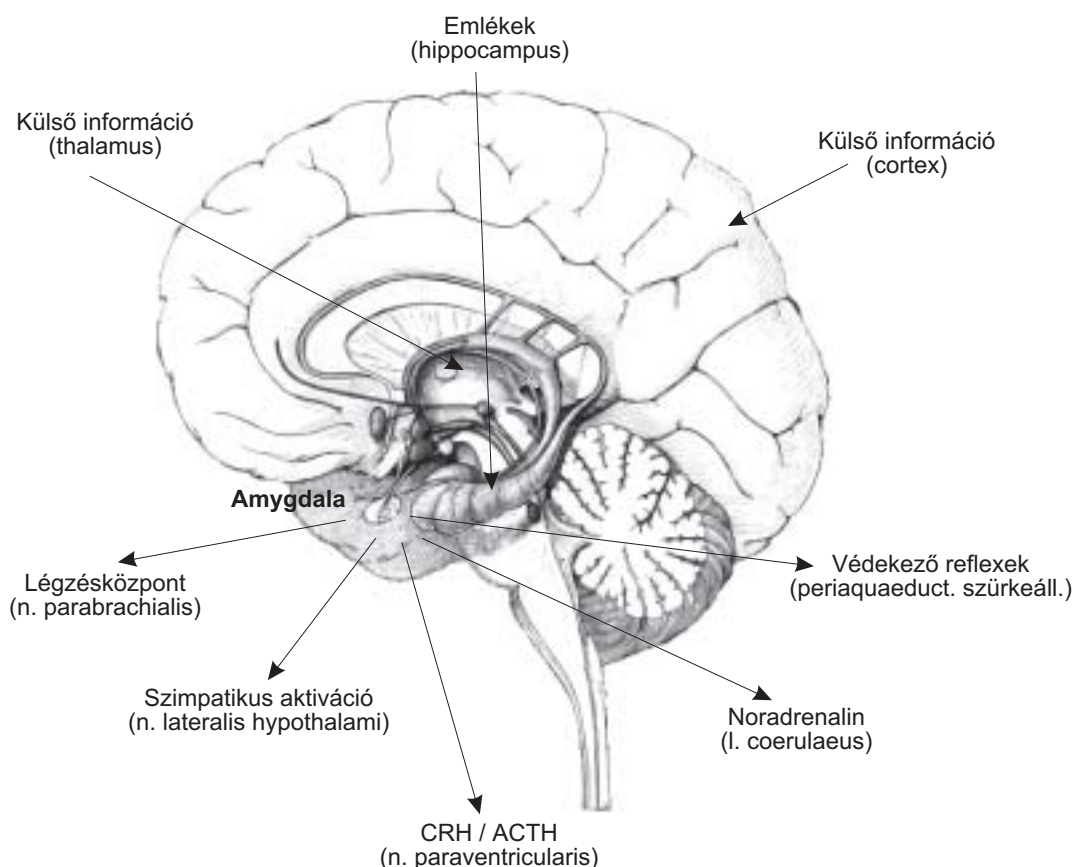
séget talán ugyanaz a tényező magyarázza, ami miatt nőkben a carotis-plakkok megszorodása is elmaradt.

Ezek a megfigyelések számos korábbi klinikai, pszichológiai és epidemiológiai észlelést erősítettek meg. Ismert például, hogy a súlyos kardiovaszkuláris eseményeket, így különösen a miokardiális infarktust gyakran hetekig-hónapokig tartó extrém kimerültség, levertség, "letargia" előzi meg, ami sok esetben valószínűleg diagnosztizálható depresszió és/vagy szorongásos zavar tünete; annál is inkább, mert a külön skálán mért reménytelenség (hopelessness) faktor különösen szorosan korrelál a betegekben mérhető atheroszklerotikus elváltozások gyorsabb progressziójával (Everson és mtsai, 1997). Ugyanez a szerzőcsoport mutatta ki, hogy a munkahelyi követelmények növekedése, a felfokozott igénybevétel pontosan ugyanerre az eredményre vezethet, sőt eb-

ben az esetben a stresszválaszt kísérő vérnyomás-emelkedés mértéke is szignifikánsan megnő (Everson és mtsai, 1997b).

Korábban igen nagy jelentőséget tulajdonítottak egyes személyiségvonásoknak, főleg az úgynevezett "A-típusú" – versengő, siető, teljesítménycentrikus, lazítani képtelen, "munkamániás" – temperamentumnak mint koronáriabetegségre hajlamosító alkatnak. Ezzel kapcsolatban újabban kétségek merültek fel, de más pszichológiai vonások, mint például az ellenségesség vagy a cinikus indulatosság szintén fokozni látszanak az infarktusok vagy a fatális koszorúérbetegség kockázatát (Everson és mtsai, 1997a; Suarez és mtsai, 2004). Minden ilyen, nem-pszichiáterek által végzett vizsgálat esetében joggal merül fel a kérdés, hogy vajon az adott populációban milyen gyakori lehetett a mai operacionális kritériumokkal diagnosztizálható szorongásos (és/vagy depressziós) zavarok aránya?

1. ábra. A szorongás neuroanatómiája



## Következtetések

Az elmúlt két évtizedben publikált vizsgálatok többsége arra mutat, hogy a pszichiátriai kritériumokat kimerítő, diagnosztizálható szorongásos zavarok jelentős kardiovaszkuláris rizikót képviselnek. Hatásuk nem csupán a szorongással összefüggő életviteli problémák vagy szociális nehézségek következménye, hanem a kettő között közvetlen élettani és biokémiai összefüggések igazolhatók. A súlyos és hosszantartó (vagy rekurrens) szorongások az életmódtól, a környezeti ártalmaktól és más ismert rizikófaktoroktól függetlenül, tehát azok hatásait a megfigyelésekből kiszűrve is jelentősen megnövelik a kardiovaszkuláris morbiditást és a mortalitást. Szorongásos zavarok mellett a miokardiális infarktuskor gyakorisága és letalitása egyaránt jelentősen megnő, a koronáriabetegség incidenciája és a vele összefüggő halálozás pedig kétszeresére–nyolcszorosára emelkedik. A tartós/rekurrens szorongás hipertóniára, vazokonstrikcióna, endothel-károsodásra és ritmuszavarra hajlamosít, fokozza a trombózis-

készséget és gyorsítja az atheroszklerózis folyamatát. Indokoltnak tűnik mindezért a pszichiátriai diagnosztizálható szorongásos zavarokat ugyanúgy önálló és független kardiovaszkuláris rizikótényezőnek tekinteni, mint az elhízást, a dohányzást, a hipertóniát, a diabetest, a mozgásszegény életmódot vagy a hiperkoleszterinémiát.

Bár ma még hiányoznak azok a hosszútávú követéses vizsgálatok, amelyek a szorongásos zavarok megfelelő kezelésének kardiovaszkuláris protektív (preventív?) hatásait igazolnák, talán már ezekre sem kell sokáig várni. Depressziós betegekben néhány megfigyelés igazolni látszik az idejében elkezdett adekvát terápia kedvező kardiovaszkuláris hatásait (Glassman és mtsai 2002). Az ismert biokémiai mechanizmusokból kiindulva a szorongásos zavarokban hasonló, vagy még markánsabb eredmények várhatók, amelyek jelentőségét aligha lehet túlhangsúlyozni.

Levelezési cím:  
**Dr. Bánki M. Csaba**  
Pszichiátriai Szakkórház  
Nagykálló

## IRODALOM

- Ablad B, Bjorkman JA, Gustafsson D, Hansson G, Ostlund-Lindqvist AM, Pettersson K: The role of sympathetic activity in atherogenesis: effects of beta-blockade. *Am Heart J* 1988, 116: 322-327
- Carney RM, Freedland KE, Stein PK: Anxiety, depression, and heart rate variability. *Psychosom Med* 2000, 62: 84-87.
- Charney DS: Psychobiological mechanisms of resilience and vulnerability: implications for successful adaptation to extreme stress. *Am J Psychiat* 2004, 161: 195-216
- Colhoun HM, Dong W, Poulter NR: Blood pressure screening, management and control in England: results from the health survey for England 1994. *J Hypertens* 1998, 16: 747-752
- Colhoun HM, Hemingway H, Poulter NR: Socio-economic status and blood pressure: an overview analysis. *J Hum Hypertens* 1998b, 12: 91-110
- Eaker ED, Pinsky J, Castelli WP: Myocardial infarction and coronary death among women: psychosocial predictors from a 20-year follow-up of women in the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1992, 135: 854-864
- Everson SA, Kaplan GA, Goldberg DE, Salonen R, Salonen JT: Hopelessness and 4-year progression of carotid atherosclerosis. The Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997, 17: 1490-1495
- Everson SA, Kauhanen J, Kaplan GA, Goldberg DE, Julkunen J, Tuomilehto J, Salonen JT: Hostility and increased risk of mortality and acute myocardial infarction: the mediating role of behavioral risk factors. *Am J Epidemiol* 1997a, 146: 142-152
- Everson SA, Lynch JW, Chesney MA, Kaplan GA, Goldberg DE, Shade SB, Cohen RD, Salonen R, Salonen JT: Interaction of workplace demands and cardiovascular reactivity in progression of carotid atherosclerosis: population based study. *Brit Med J* 1997b, 314: 553-558
- Ghiadoni L, Donald AE, Cropley M, Mullen MJ, Oakley G, Taylor M, O'Connor G, Betteridge J, Klein N, Steptoe A, Deanfield JE: Mental stress induces transient endothelial dysfunction in humans. *Circulation* 2000, 102: 2473-2478
- Glassman AH, O'Connor CM, Califf RM, Swedberg K, Schwartz P, Bigger JT Jr, Krishnan KR, van Zyl LT, Swenson JR, Finkel MS, Landau C, Shapiro PA, Pepine CJ, Mardekian J, Harrison WM, Barton D, McIvor M, and the Sertraline Antidepressant Heart Attack Randomized Trial (SADHART) Group: Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. *JAMA*, 288: 701-709.
- Gorman JM, Kent JM, Sullivan GM, Coplan JD: Neuroanatomical hypothesis of panic disorder, revised. *Arch Gen Psychiat* 2000, 157: 493-505
- Józan P: A halandóság alapirányzata a 20. században és az ezredforduló halálozási viszonyai Magyarországon. *Magyar Tudomány* 2002, 4: 419-438
- Kawachi I, Sparrow D, Vokonas PS, Weiss ST: Symptoms of anxiety and risk of coronary heart disease. The Normative Aging Study. *Circulation* 1994, 90: 2225-2229
- Kubzansky LD, Kawachi I: Going to the heart of the matter: do negative emotions cause coronary heart disease? *J Psychosom Res* 2000, 48: 323-337.
- Kubzansky LD, Kawachi I: Going to the heart of the matter: do negative emotions cause coronary heart disease? *J Psychosom Res* 2000, 48: 323-337

- Kuper H, Marmot M, Hemingway H: Systematic review of prospective cohort studies of psychosocial factors in the etiology and prognosis of coronary heart disease. *Semin Vasc Med* 2002, 2: 267-314
- Manuck SB, Flory JD, McCaffery JM, Matthews KA, Mann JJ, Muldoon MF: Aggression, impulsivity, and central nervous system serotonergic responsivity in a nonpatient sample. *Neuropsychopharmacol* 1998, 19: 287-299
- Moser DK, Dracup K: Is anxiety early after myocardial infarction associated with subsequent ischemic and arrhythmic events? *Psychosom Med* 1996, 58: 395-401
- Ormel J, Koeter MW, van den Brink W, van de Willige G: Recognition, management, and course of anxiety and depression in general practice. *Arch Gen Psychiat* 1991, 48: 700-706
- Rajagopalan S, Brook R, Rubenfire M, Pitt E, Young E, Pitt B: Abnormal brachial artery flow-mediated vasodilation in young adults with major depression. *Am J Cardiol* 2001, 88: 196-198
- Rozanski A, Blumenthal JA, Kaplan J: Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. *Circulation* 1999, 99: 2192-2217
- Sirois BC, Burg MM: Negative emotion and coronary heart disease: a review. *Behav Modif* 2003, 27: 83-102
- Suarez EC, Lewis JG, Krishnan RR, Young KH: Enhanced expression of cytokines and chemokines by blood monocytes to in vitro lipopolysaccharide stimulation are associated with hostility and severity of depressive symptoms in healthy women. *Psychoneuroendocr* 2004, 29: 1119-1128
- Szádóczy E: Kedélybetegségek és szorongásos zavarok prevalenciája Magyarországon. *Print-Tech Kiadó*, Budapest, 2000
- van Hout HP, Beekman AT, de Beurs E, Comijs H, van Marwijk H, de Haan M, van Tilburg W, Deeg DJ: Anxiety and the risk of death in older men and women. *Brit J Psychiat* 2004, 185: 399-4