

# **De effecten van psychosociale stress en persoonlijkheid op hypertensie en hart- en vaatziekten**

**Demy Idema  
25-06-2015**

**Bachelorscriptie Life Science & Technology  
Begeleider: dr. B. Buwalda  
Basiseenheid Gedragsfysiologie**

## **Samenvatting**

Hart- en vaatziekten behoren tot de belangrijkste doodsoorzaken ter wereld en psychosociale stress is een van de belangrijke risicofactoren hiervoor. In deze scriptie zal een overzicht gegeven worden van vier typen psychosociale stress – werk gerelateerde stress, relatiestress, lage sociaaleconomische status en rassendiscriminatie – en hun effect op hart- en vaatziekten. Daarnaast worden ook de effecten van drie aspecten van de persoonlijkheid – ruminatie, type A gedrag en vijandigheid – uitgediept. Geconcludeerd kan worden dat alle typen psychosociale stress een belangrijke werking hebben op hart- en vaatziekten doordat psychosociale stress de bloeddruk verhoogt, hypertrofie van de linkerkamer van het hart veroorzaakt en de cardiovasculaire functie vermindert. Daarnaast is er gevonden dat persoonlijkheid hier een modulerende rol in kan spelen, doordat aspecten van persoonlijkheid kunnen zorgen voor een hoger serum cholesterol gehalte, voor atherosclerose, voor een langere en sterkere fysiologische reactie op mentale stress of voor gedragsveranderingen, zoals roken, alcoholmisbruik of therapieontrouw, die kunnen leiden tot hart- en vaatziekten. De achterliggende rol van persoonlijkheid kan een nieuw perspectief bieden bij de behandeling van deze ziekten. Het uiteindelijke effect van mentale stress blijkt fysiologisch gezien vooral gemedieerd te zijn door overactivatie van het sympathische zenuwstelsel, wat kan zorgen voor hypertrofie, hartfalen, hartritmestoornissen, hypertensie en atherosclerose, en de stimulatie van de HPA-as wat voornamelijk zorgt voor hypertensie en atherosclerose.

## Inhoudsopgave

Samenvatting	2
1. Inleiding	4
2. De effecten van verschillende soorten psychosociale stress op hypertensie en hart- en vaatziekten	5
2.1 Werk gerelateerde stress	5
2.2 Relatiestress	5
2.3 Lage sociaaleconomische status	6
2.4 Rassendiscriminatie	6
3. De (modulerende) effecten van diverse aspecten van de persoonlijkheid	7
3.1 Ruminatie	7
3.2 Type A gedrag	8
3.3 Vijandigheid	9
4. De manier waarop psychosociale stress voor hypertensie en hart- en vaatziekten zorgt	10
4.1 Sympathisch zenuwstelsel	11
4.2 HPA-as	14
5. Conclusie en discussie	16
6. Referenties	19

## 1. Inleiding

Hart- en vaatziekten behoren tot de belangrijkste doodsoorzaken in de wereld. Gezamenlijk zorgen ze voor 30% van alle sterfgevallen wereldwijd (Abramov & Carson, 2012). Er is al veel bekend over risicofactoren voor deze ziekten, welke opgedeeld kunnen worden in risicofactoren waar je zelf niets aan kan veranderen en risicofactoren die je zelf gedeeltelijk in de hand hebt. Voorbeelden van de eerste groep zijn genetische factoren, of je een man bent en simpelweg ouder worden (World Heart Federation, 2015). Voorbeelden van de tweede groep zijn hoge bloeddruk, te hoog cholesterol, diabetes, obesitas, roken, een vetrijk dieet en alcohol (Centers for Disease Control and Prevention, 2014). Een risicofactor die ook onder deze groep valt en gezien wordt als iets waar je zelf iets aan kan doen is stress.

Psychosociale stress is een van de meest voorkomende stressoren waar iemand mee te maken krijgt in zijn of haar leven. Stress is al vaak geïmpliceerd als een oorzaak van hart- en vaatziekten (Friedmann, Thomas, Liu, Morton, Chapa, & Gottlieb, 2006). Er zijn veel fysiologische systemen die tijdens, maar ook na, psychosociale stress worden aangezet om te kunnen zorgen voor een adaptieve en gezonde stress-respons. Een van deze systemen is de hypothalamus-hypofyse-bijnier as (HPA-as). Een verkeerde of overmatige activatie van dit systeem zou kunnen leiden tot hart- en vaatziekten (Gold & Chrousos, 2002; Rosmond & Björntorp, 2000). Overproductie van het hormoon wat aan het begin van dit systeem staat, *corticotropin-releasing factor* (CRF) geproduceerd door de hypothalamus, zou een belangrijke rol spelen in het ontstaan en in stand houden van veel van de risicofactoren op hart- en vaatziekten, zoals vetophoping in de buik, hypertensie en diabetes (Rosmond & Björntorp, 2000). Naast de HPA-as vormt echter met name ook het sympathische zenuwstelsel (SZS) een link tussen psychosociale stress en hart- en vaatziekten. Bij ratten en muizen is aangetoond dat sociale stress, in de vorm van herhaaldelijke sociale nederlagen, de activatie van het sympathische zenuwstelsel verhoogt (Reader, Jarrett, McKim, Wohleb, Godbout, & Sheridan, 2015). Langdurige activatie van de sympathicus kan via de verhoogde catecholamine-secretie leiden tot hart- en vaatziekten doordat het zorgt voor verhoging van de hartslag, de bloeddruk, het hartminuutvolume en de perifere weerstand (Borchard, 2001). Daarnaast kan het SZS ook het renine-angiotensine-aldosteron-systeem (RAAS) aanzetten, wat ook kan bijdragen aan hart- en vaatziekten door de verhoging van de bloeddruk en te zorgen voor endotheel schade.

Stress wordt gezien als een risicofactor voor hart- en vaatziekten die je zelf zou kunnen verminderen door je verwachtingen aan te passen, door duidelijk in te zien over welke situaties je controle hebt, door je stemming aan te passen en door dankbaar te zijn voor alle positieve dingen in je leven (American Heart Association, 2014). Maar is dit niet misschien een beetje kort door de bocht? Wat steeds duidelijker wordt is dat de manier waarop je met stress omgaat, wat afhankelijk is van je persoonlijkheid, een belangrijke modulerende rol speelt in het effect van stress op hypertensie en eventueel volgende hart- en vaatziekten. Je persoonlijkheid is niet zo snel en gemakkelijk te veranderen. Om deze relatie uit te diepen zal dan ook de volgende vraag behandeld worden:

Wat is het effect van psychosociale stress op hypertensie en hart- en vaatziekten en speelt persoonlijkheid een rol hierin?

Om deze vraag te kunnen beantwoorden zullen de volgende deelvragen geanalyseerd worden:

1. Wat zijn de effecten van verschillende soorten psychosociale stress op hypertensie en hart- en vaatziekten?
2. Welke (modulerende) effecten hebben diverse aspecten van persoonlijkheid – type A gedrag en vijandigheid – hierop?
3. Hoe zorgt psychosociale stress voor hypertensie en hart- en vaatziekten?

## 2. De effecten van verschillende soorten psychosociale stress op hypertensie en hart- en vaatziekten

Een belangrijke factor in het ontstaan van veel hart- en vaatziekten is hypertensie. Terwijl genetische factoren en gedrag (zoals roken, alcohol drinken en weinig lichaamsbeweging) beide een rol spelen in hypertensie, wordt het door deze twee niet compleet verklaard. Het belang van psychosociale stress wordt steeds meer ingezien als risicofactor voor het ontstaan van een hoge bloeddruk. Stress kan over het algemeen gezien worden als iemands perceptie van de onmogelijkheid om zich adequaat aan te passen aan een verandering in de omgeving en/of situatie (Cohen, Janicki-Deverts, & Miller, 2007). Het effect van acute stress op een bloeddrukverhoging is al lange tijd bekend en ook al vaak aangetoond, maar ook het belang van chronische stress op een continue verhoging van de bloeddruk wordt steeds meer ingezien (Sparrenberger, et al., 2009). Er zijn verschillende vormen van psychosociale stress die een rol kunnen spelen in het ontstaan van hypertensie; de meest voorkomende hiervan zijn werk gerelateerde stress, relatiestress, lage sociaaleconomische status en recentelijk wordt er ook aandacht besteed aan rassendiscriminatie (Spruill, 2010).

### 2.1 Werk gerelateerde stress

Volwassen personen besteden een groot gedeelte van hun tijd op hun werk, dus het is ook niet verrassend dat dit werk een grote oorzaak van stress kan zijn. Deze werk gerelateerde stress kan een grote impact hebben op de gezondheid en zo ook het ontstaan van hypertensie en eventueel volgende hart- en vaatziekten. Een model dat vaak gebruikt is om het effect van dit soort stress op hypertensie te onderzoeken is het '*job strain model*' (Karasek, Baker, Marxer, Ahlbom, & Theorell, 1981). In dit model wordt er gekeken naar werkdruk en naar de controle die werknemers hebben over de taken die zij uitvoeren. '*High strain*' oftewel veeleisend werk met een gevoel van weinig controle over de uit te oefenen taken, is de combinatie die zorgt voor de meeste stress op het werk. Een hoog niveau van stress op het werk uit zich in een verhoging van de ambulante bloeddruk (meting over 24 uur), zowel op het werk als thuis en tijdens de nacht. Daarnaast is er ook een toename van het volume van de linkerkamer van het hart, een risico voor myocard infarct, als gevolg van de langdurige verhoging van de bloeddruk (Schwartz, Pickering, & Landsbergis, 1996).

Net zoals de blootstelling aan andere vormen van stress, kan de stress op het werk natuurlijk fluctueren. Het blijkt dat de chroniciteit van de blootstelling aan werk gerelateerde stress een belangrijke factor is in het effect van stress op hypertensie. Naast chroniciteit zijn er ook nog andere modulerende factoren zoals de hoeveelheid sociale ondersteuning op het werk. Werk gerelateerde stress heeft een sterker effect op hypertensie bij volwassenen die weinig ondersteuning ondervinden van collega's op hun werk (Guimont, et al., 2006). Ook is er een verschil tussen mannen en vrouwen. Waarom dit verschil er is, is nog niet helemaal duidelijk, maar mogelijk ontstaat er een verschil doordat mannen en vrouwen stress kunnen ondervinden van andere aspecten van hun werk. Bij vrouwen werd er namelijk alleen een relatie gevonden tussen werk met een lage status en stress, terwijl bij mannen er een relatie was met onzekerheid over hun baan, werkeloosheid en lage arbeidsprestaties (Levenstein, Smith, & Kaplan, 2001). Daarnaast vinden vrouwen meer steun voor dit soort stress in hun relatie, waardoor het uiteindelijke effect van stress op het werk op de hypertensie verminderd wordt. Bij mannen was dit verminderende effect van sociale steun uit hun relatie er niet (Tobe, Kiss, Sainsbury, Jesin, Geerts, & Baker, 2007).

### 2.2 Relatiestress

Naast dat sociale ondersteuning kan zorgen voor een vermindering van het effect van andere soorten van psychosociale stress, kan het gebrek aan dit soort steun juist ook zorgen voor stress op zich. Sociale isolatie is positief gerelateerd aan vertraagd herstel van de bloeddruk na een stressvolle situatie (Steptoe & Marmot, 2006), wat de kans op hypertensie verhoogd, en het is ook gerelateerd aan een hogere incidentie van hart- en vaatziekten (Kawachi, et al., 1996). Sociale isolatie hoeft niet per se het echte gebrek aan sociale

contacten te betekenen, maar kan ook de perceptie van sociale isolatie, het gevoel van eenzaamheid, zijn. Het effect van eenzaamheid op hypertensie is nog niet uitgebreid beschreven, maar er is al wel aangetoond dat eenzaamheid gerelateerd is aan een vermindering van de cardiovasculaire functie (Hawkley, Masi, & Berry, 2006).

### 2.3 Lage sociaaleconomische status

Een derde soort van psychosociale stress kan ontstaan uit het hebben van een lage sociaaleconomische status. Dit is in veel epidemiologische studies aangetoond als een belangrijke risicofactor voor hypertensie, hart- en vaatziekten en sterfterisico in het algemeen (Adler & Ostrove, 1999; Albert, Glynn, Buring, & Ridker, 2006). Hoe een lage sociaaleconomische status kan zorgen voor een verhoogd risico op hypertensie kan komen door een paar factoren, zoals slechtere gezondheidsgewoontes, frequentere blootstelling aan stress en verminderde beschikbaarheid van hulp om met deze stress om te kunnen gaan. Een lage sociaaleconomische status kan ook de effecten van andere stressoren versterken. Bij personen met een lage sociaaleconomische status werd bijvoorbeeld een sterkere associatie gevonden tussen werk gerelateerde stress en bloeddruk (Landsbergis, Schnall, Pickering, Warren, & Schwartz, 2003).

### 2.4 Rassendiscriminatie

Een factor die relatief kort pas bestudeerd wordt als risicofactor voor hypertensie is rassendiscriminatie. Er is al lang bekend dat Afro-Amerikaanse personen wonend in de Verenigde Staten significant vaker last hebben van hypertensie dan blanke inwoners, maar het bleef heel lang onduidelijk waarom dit precies was. Er zijn verschillende redenen voorgesteld hoe racisme de incidentie van hypertensie kan beïnvloeden (Williams & Neighbors, 2001). Ten eerste hebben Afro-Amerikanen vaak een lagere sociaaleconomische status dan blanken, doordat ze minder toegang hebben tot educatie en werk (Williams & Collins, 2001). Zoals eerder vermeld kan een lage sociaaleconomische status zorgen voor hypertensie. Maar zelfs als er gecorrigeerd wordt voor de lage sociaaleconomische status blijft er een verschil.

Een tweede reden is dat Afro-Amerikanen vaker een slechtere gezondheidszorg hebben, en het blijkt zelfs dat Afro-Amerikanen minder vaak de goede diagnose en behandeling krijgen voor hart- en vaatziekten (Mayberry, Mili, & Ofili, 2000). En ten derde kan het verschil komen doordat Afro-Amerikanen vaker worden blootgesteld aan rassendiscriminatie (Brondolo, Rieppi, & Kelly, 2003). Onder laboratoriumomstandigheden is aangetoond dat Afro-Amerikanen een hogere bloeddruk hadden als zij zich bezig moesten houden met ras-gerelateerde taken (zoals het kijken naar video's over racisme) dan met ras-neutrale taken (zoals sommen maken) omdat zij dan teruggedachten aan de stress die zij ondervinden door discriminatie (Williams & Mohammed, 2009). Ook in het dagelijkse leven is er een relatie aangetoond tussen blootstelling aan racisme en hogere ambulante bloeddruk tijdens de dag en de nacht (Steffen, McNeilly, Anderson, & Sherwood, 2003). Terwijl er dus aanwijzing is dat rassendiscriminatie een oorzaak is van het verschil in incidentie van hypertensie tussen Afro-Amerikanen en blanken, zou het verschil ook kunnen liggen in genetische factoren die Afro-Amerikanen gevoeliger maken voor de ontwikkeling van hypertensie (Taylor, Maddox, & Wu, 2009). Daar wordt op dit moment veel aandacht aan besteed, maar dat neemt niet weg dat discriminatie een net zo grote rol kan spelen als potentiële oorzaak van cardiovasculaire problemen. Discriminatie kan net als problemen op het werk of in een relatie een oorzaak zijn van stress en zo een effect hebben op het ontstaan van hart- en vaatziekten.

### 3. De (modulerende) effecten van diverse aspecten van de persoonlijkheid

Een manier om iemands karakter (of persoonlijkheid) te beschrijven die vaak gebruikt wordt is aan de hand van de 'Big Five', oftewel vijf persoonlijkheidsdimensies. Deze vijf dimensies zijn extravertie, mildheid, ordelijkheid, emotionele stabiliteit en autonomie. Door voor elk van deze dimensies aan te geven of deze meer of minder van toepassing is voor een persoon, kan iemands karakter beschreven worden (McAdams, 1992). De twee dimensies die hier besproken zullen worden zijn emotionele stabiliteit en mildheid. Emotioneel stabiele personen zijn evenwichtiger, kalmer, hebben minder last van onrust of spanning en zijn over het algemeen minder gevoelig voor stress. Bij emotioneel instabiele personen is dit precies andersom (Jeronimus, Riese, Sanderman, & Ormel, 2014). Ruminatie en type A gedrag kunnen ingedeeld worden in deze persoonlijkheidsdimensie; aan de kant van emotionele instabiliteit. Vijandigheid, ook al is dit een onderdeel van type A gedrag, kan beter gezien worden als een onderdeel van de dimensie mildheid. Mensen die mild zijn hebben over het algemeen het beste voor met anderen en zijn vriendelijk, behulpzaam en betrouwbaar (Rothmann & Coetzer, 2003). Aan de andere kant staat bazigheid, waar vijandigheid tegenover andere mensen bijpast.

#### 3.1 Ruminatie

Een interessante mogelijke link tussen chronische psychosociale stress en een langdurig verhoogde bloeddruk is het onvermogen van het systeem om terug te keren naar basaal niveau van de bloeddruk na het ondervinden van mentale stress. Vertraagd herstel van de bloeddruk kan onder andere veroorzaakt worden door ruminatie. Ruminatie (piekeren) kan voortkomen als gevolg van een stressvolle situatie (*state rumination*) of het kan voortkomen uit je persoonlijkheid (*trait rumination*). Ruminatie wordt gekarakteriseerd door herhalende, opdringerige, negatieve gedachten over een stressvolle situatie (Gerin, Davidson, Christenfeld, Goyal, & Schwartz, 2006) en dit kan zich ook voor of na het ondervinden van de stress voordoen. Zelfs terugdenken aan een stressvolle (emotionele) situatie kan zorgen voor een vergelijkbare verhoging in de bloeddruk als tijdens de stressvolle situatie, zelfs als deze situatie al een tijd geleden was (Glynn, Christenfeld, & Gerin, 2007).

In vergelijking met mensen die niet rumineren zal een rumineerder langer bezig zijn met negatief terugdenken aan een stressvol incident, tenzij ze afgeleid worden (Gerin, Davidson, Christenfeld, Goyal, & Schwartz, 2006). Wat belangrijk is hieraan, is dat het rumineren er ook voor zorgt dat het langer duurt voordat de bloeddruk terugkeert naar een normaal niveau en dit laat zien dat rumineren een belangrijke rol speelt in het langdurig verhogen van de bloeddruk. Daarnaast duurt het ook langer voordat de hartslag terugkeert naar normaal (Key, Campbell, Bacon, & Gerin, 2008) en blijft de *pre-ejection period* (de tijd tussen het begin van de elektrische stimulatie van de ventrikels tot de opening van de aortaklep) langer verkort (Ray, Gross, & Wilhelm, 2008). Wat misschien nog opmerkelijker is, is dat onafhankelijk van het moeten terugdenken aan een stressvolle situatie, rumineerders ook tijdens rust een hogere bloeddruk hebben (Hogan & Linden, 2004). Terugdenken aan een heftige, emotionele situatie gaat vaak automatisch en daar is over het algemeen weinig aan te doen, maar het is vooral de manier waarop ergens aan wordt teruggedacht die belangrijk is en dit kan misschien wel veranderd worden. Personen die zonder emotie terug (moesten) denken aan een stresssituatie, als een onpartijdige waarnemer, hadden geen last van de verhoogde bloeddruk tijdens het terugdenken (Ray, Gross, & Wilhelm, 2008). In dezelfde studie is ook getest waar het verschil tussen rumineren en onpartijdig terugdenken vandaan kwam en het bleek dat rumineerders tijdens het actief terugdenken aan een stressvolle situatie, maar ook in de periode hierna, een hogere activatie hadden van hun sympathicus. Zoals later beschreven wordt kan hogere activatie van de sympathicus bijdragen aan hart- en vaatproblemen.

### 3.2 Type A gedrag

In de jaren '50 werden er voor het eerst twee persoonlijkheidstypen beschreven die het risico op hart- en vaatziekten zouden kunnen verhogen of verlagen. Deze twee typen werden respectievelijk type A en type B genoemd. Personen met type A gedrag worden gekenmerkt door agressiviteit, competitief gedrag, ongeduldigheid en ze zijn constant in beslag genomen door deadlines. Dit in tegenstelling tot het type B gedrag, wat zich meer uit als rustigere en minder gehaaste personen (Brand, Rosenman, Scholtz, & Friedman, 1976). De eerste experimenten waarin de link tussen type A gedrag en een hogere kans op hart- en vaatziekten getest en aangetoond werd, werden gedaan door Friedman en Rosenman. Tijdens de jaren '50 volgden zij mannen tussen de leeftijd 35-59 gedurende 8,5 jaar en concludeerde zij dat mannen met type A gedrag een zeven keer zo hoog risico liepen op klinische ischemische hartziekten dan mannen met type B gedrag (Friedman & Rosenman, 1959).

In de jaren na het verschijnen van de resultaten van dit eerste onderzoek in 1959, maar zelfs al terwijl dit onderzoek nog bezig was, zijn er al vele studies gevolgd om uit te zoeken wat precies de link is tussen het type A gedrag en de ontwikkeling van hart- en vaatziekten. Een van de dingen die opviel was een verhoging in serum cholesterol. Bij accountants die naar een deadline toe werkten was er een verhoging in serum cholesterol gevonden, zonder dat zij iets veranderden aan hun dieet of lichaamsbeweging (Friedman, Rosenman, & Carroll, 1958). Daarnaast ging ook de stollingstijd van hun bloed omlaag, dit in tegenstelling tot mannen die niet te maken hadden met dit soort deadlines. Deze studie werd gedaan naar mannen, maar ook in een latere studie naar vrouwen werd aangetoond dat ook vrouwen die te maken hadden met veel deadlines, een hoger serum cholesterol en een snellere stollingstijd hadden in tegenstelling tot vrouwen die niet te maken hadden met dit soort stress (Rosenman & Friedman, 1961). Uit latere onderzoeken blijkt dat beide een verhoogde cortisol spiegel en sympathicusactivatie (door chronische stress) kunnen bijdragen aan een verhoging in serum cholesterol. Noradrenaline kan de afbraak van triglyceriden in vetweefsel naar vrije vetzuren veroorzaken en deze vrije vetzuren kunnen omgezet worden in very-low-density-lipoproteïne cholesterol (VLDL-cholesterol) (Borchard, 2001). Cortisol kan de productie van low-density-lipoproteïne cholesterol (LDL-cholesterol) verhogen en de productie van high-density-lipoproteïne cholesterol (HDL-cholesterol) verminderen (Faggiano, et al., 2003). Dit proces wordt later verder uitgelegd. Er is veel bewijs uit epidemiologische-, klinische-, genetische- en dieronderzoeken dat een hoog serum cholesterol kan zorgen voor atherosclerose en uiteindelijk hart- en vaatziekten (LaRosa, et al., 1990).

Naast een verhoogde serum cholesterol spiegel, zorgt type A gedrag ook voor een hoger serum triglyceride gehalte (Friedman, Rosenman, & Bryers, 1964). Een belangrijke mediator in dit proces is cortisol, dat zorgt voor de mobilisatie van vetten uit vetweefsel als onderdeel van de stress-respons (Petersen, 2007). Alhoewel het nog onzeker is hoe triglyceriden precies het risico op hart- en vaatziekten verhogen, is het wel aangetoond dat een hoog triglyceride gehalte van het bloed bijdraagt aan het verdikken van de vaatwanden (atherosclerose) wat het risico op een hartaanval verhoogt (Miller, et al., 2011).

Ten slotte hebben personen met type A gedrag ook tijdens werkuren (Friedman, St. George, Byers, & Rosenman, 1960) en tijdens competitieve activiteiten (Friedman, Byers, Diamant, & Rosenman, 1975) een hogere secretie van noradrenaline. Een verhoogde activiteit van de sympathicus is geassocieerd met het ontstaan van veel verschillende hart- en vaatziekten; acute activatie kan zorgen voor myocard infarct, boezemfibrilleren en ventriculaire ritmestoornissen, terwijl chronische overactiviteit, zoals in het geval van type A gedrag, op zijn beurt kan zorgen voor hypertensie, ischemische hartziekten en hartfalen (Manolis, Poulimenos, Kallistratos, Gavras, & Gavras, 2014).

Type A gedrag kan dus op verschillende vlakken bijdragen aan het ontstaan en de progressie van hart- en vaatziekten. Het kan zorgen voor een verhoging van de serum



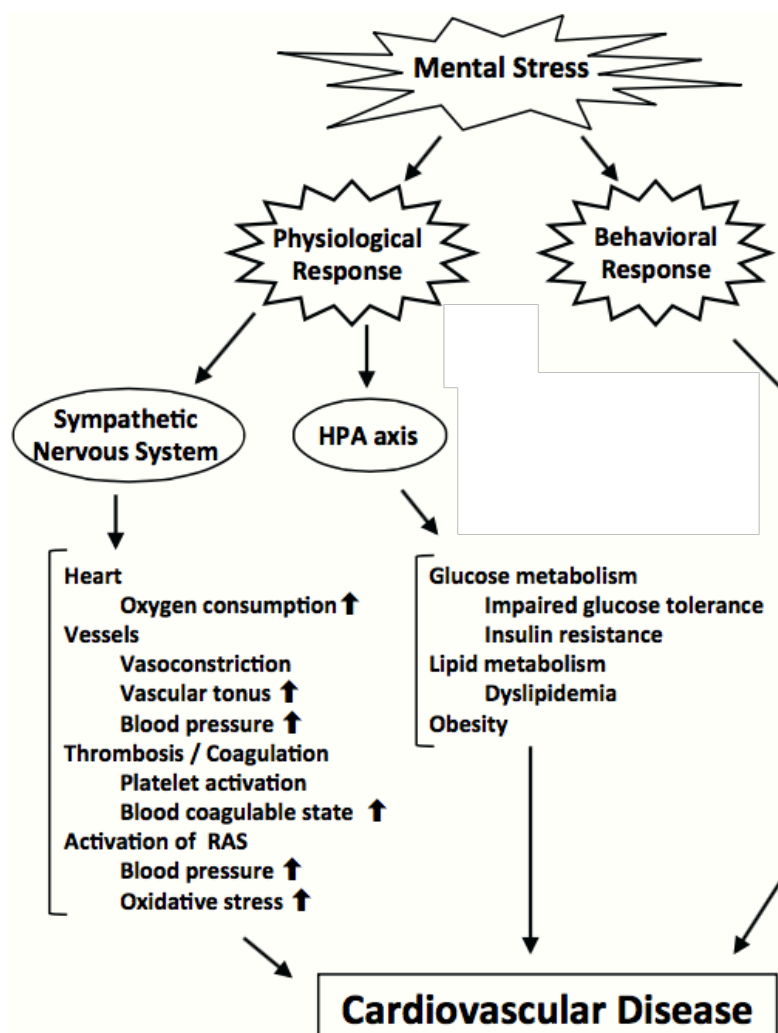
cholesterol spiegels, een hoger serum triglyceride niveau en het zorgt voor een verhoogde secretie van noradrenaline. Terwijl deze consequenties allemaal apart behandeld kunnen worden met medicijnen of veranderingen in dieet en levensstijl, laten voorgaande studies ook zien dat er misschien nog een manier is om het risico op hart- en vaatziekten te verminderen, namelijk therapie gericht op het verminderen van type A gedrag. In een populatie van patiënten die ieder een hartinfarct hebben gehad, kreeg een gedeelte naast cardiologische therapie gericht op de gewoonlijke risicofactoren van hart- en vaatziekten (zoals diabetes, roken en obesitas) ook therapie gericht op het verminderen van hun type A gedrag (Friedman, et al., 1982). Aan het einde van de studie (na 4,5 jaar) bleek dat personen die beide soorten therapie kregen voor een derde minder type A gedrag vertoonden dan de groep van alleen cardiologische therapie (Friedman, et al., 1986). Daarnaast was ook de kans op herhaling van een myocardinfarct significant lager in de groep met beide soorten therapie.

### 3.3 Vijandigheid

In de 20 jaar nadat type A gedrag als risicofactor voor hart- en vaatziekten werd beschreven, volgden er veel studies die deze hypothese beaamden (Cooper, et al., 1981). Maar in de jaren '80 werden er steeds meer studies gepubliceerd die hiertussen geen relatie vonden (Ragland & Brand, 1988; Shekelle, Gale, & Norusis, 1985). Door de inconsistentie tussen de conclusies die de verschillende onderzoekers trokken, is er rond die tijd ook veel onderzoek gedaan naar individuele onderdelen van het type A gedrag die meer relevant zouden zijn voor hart- en vaatziekten dan anderen. Deze studies concludeerden dat vijandigheid de sterkste relatie had met het risico op hart- en vaatziekten (Dembroski, MacDougall, Costa, & Grandits, 1989; Hecker, Chesney, Black, & Frautschi, 1988). Onderzoeken naar diverse stadia van hart- en vaatziekten lieten zien dat vijandigheid een belangrijke rol speelt gedurende het ontstaan én de progressie van deze ziektes. Individuele verschillen in vijandigheid bleken een relatie te hebben met endotheel disfunctie en het asymptomatische beginstadium van atherosclerose (Harris, Matthews, Sutton-Tyrrell, & Kuller, 2003).

Bij het zoeken naar een link tussen vijandigheid en hart- en vaatziekten is er vooral gefocust op het feit dat vijandige personen een sterkere en langere fysiologische reactie vertonen op potentiële stressoren. Zij krijgen een hogere catecholamine-secretie en daardoor een snellere hartslag en een hogere bloeddruk dan personen die niet vijandig zijn, en deze veranderingen duurden ook nog eens langer. Dit kan bijvoorbeeld komen doordat zij meer stress ondervinden van de stressoren, waardoor hun sympathicus sterker wordt geactiveerd. Dit is een fenomeen dat zou bijdragen aan een hoger risico op het ontstaan van hart- en vaatziekten (Williams, Barefoot, & Shekelle, 1985). Er zijn al veel studies die dit verschil hebben aangetoond onder laboratoriumomstandigheden, maar ook tijdens het dagelijkse leven. Naast een sterkere en langere fysiologische reactie, kan vijandigheid ook zorgen voor een verhoogde immuunrespons, wat een ander mechanisme is wat vijandigheid aan hart- en vaatziekten linkt (Libby, 2003). Stress-geïnduceerde hypercortisolemie kan zorgen voor redistributie van lymfocyten en monocytten naar plekken van endotheel schade waar ze uit de bloedbaan kunnen treden (Dhabhar, Miller, McEwen, & Spencer, 1996). Dit effect wordt versterkt doordat cortisol de expressie van adhesiemoleculen op het endotheel kan veroorzaken (McEwen, et al., 1997). Infiltratie van ontstekingscellen in de vaatwand is een van de beginstappen van atherosclerose (Black & Garbutt, 2002).

Naast een direct effect van vijandigheid op hart- en vaatziekten kan vijandigheid ook een indirect effect hebben, doordat personen die vijandig zijn van nature ook eerder negatief gezondheidsgedrag aannemen. Een studie naar vijandigheid in personen van 18-22 jaar liet zien dat vijandigheid is geassocieerd met een scala aan gedrag wat een risico kan vormen voor het ontstaan van hart- en vaatziekten zoals roken, vaak meer dan twee alcoholische dranken drinken, weinig sociale ondersteuning hebben en veel negatieve gedachten hebben over de toekomst (Siegler, et al., 2003). Ook kon de vijandigheid tijdens de latere tienerjaren slecht gezondheidsgedrag voorspellen voor de 30 jaar die volgen.

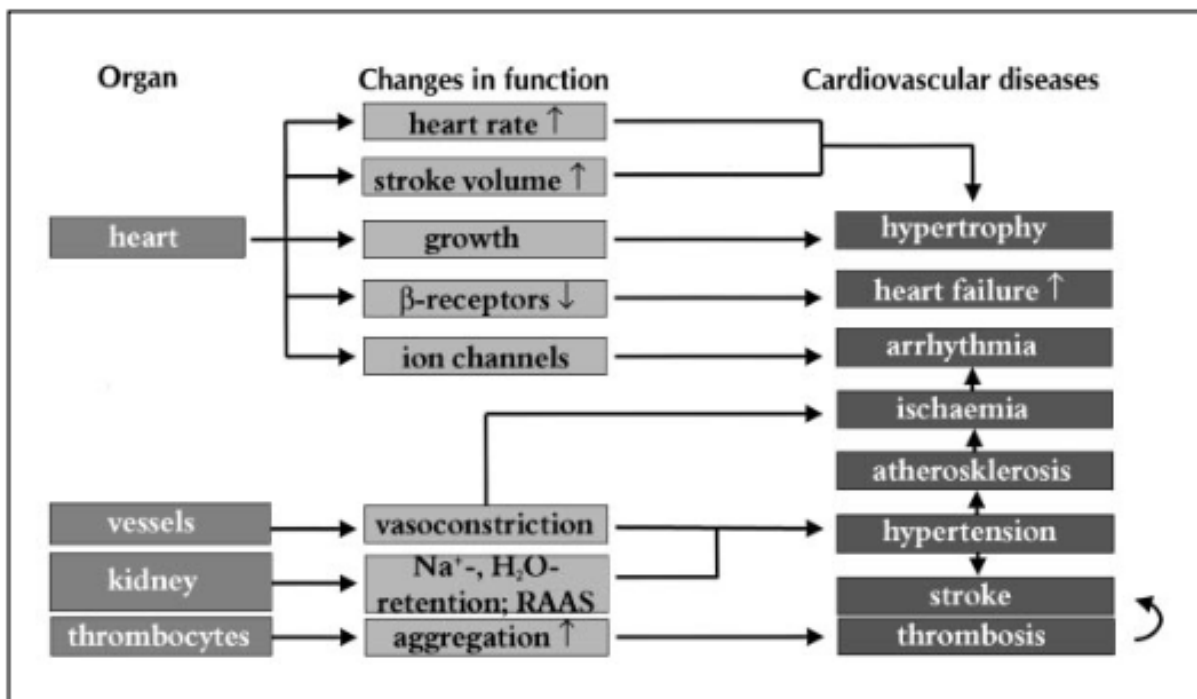


Figuur 1: Onderliggende mechanismen voor het effect van psychosociale stress op hart- en vaatziekten. Mentale stress kan via twee manieren zorgen voor hart- en vaatziekten: fysiologische reacties en gedragsveranderingen. Figuur afkomstig van Inoue, 2014 (pagina 394) (aangepast).

#### 4. Hoe zorgt psychosociale stress voor hypertensie en hart- en vaatziekten?

Psychosociale stress kan via twee verschillende soorten mechanismen zorgen voor het ontstaan of het verergeren van hart- en vaatziekten, namelijk via fysiologische reacties en via gedragsveranderingen (Inoue, 2014), samengevat in figuur 1. Qua fysiologische respons gaat het hier om activatie van twee systemen: het sympathische zenuwstelsel en de HPA-as. Gedragseffecten zijn onder andere roken, alcoholmisbruik, minder lichaamsbeweging en minder therapietrouw (van bijvoorbeeld medicijnen tegen hypertensie of hoog cholesterol).

Mentale stress wordt waargenomen in de cortex van het brein en deze stuurt impulsen via het limbische systeem naar de hypothalamus. Er worden hier verschillende chemische mediators geproduceerd, zoals noradrenaline, serotonine en acetylcholine en deze activeren de cellen van de nucleus paraventricularis hypothalami om CRF te produceren. CRF wordt gezien als de coördinator van de stress-respons en zal dan ook verschillende systemen aanzetten om adequaat met stress om te kunnen gaan, zoals het SZS en de HPA-as (Black & Garbutt, 2002).



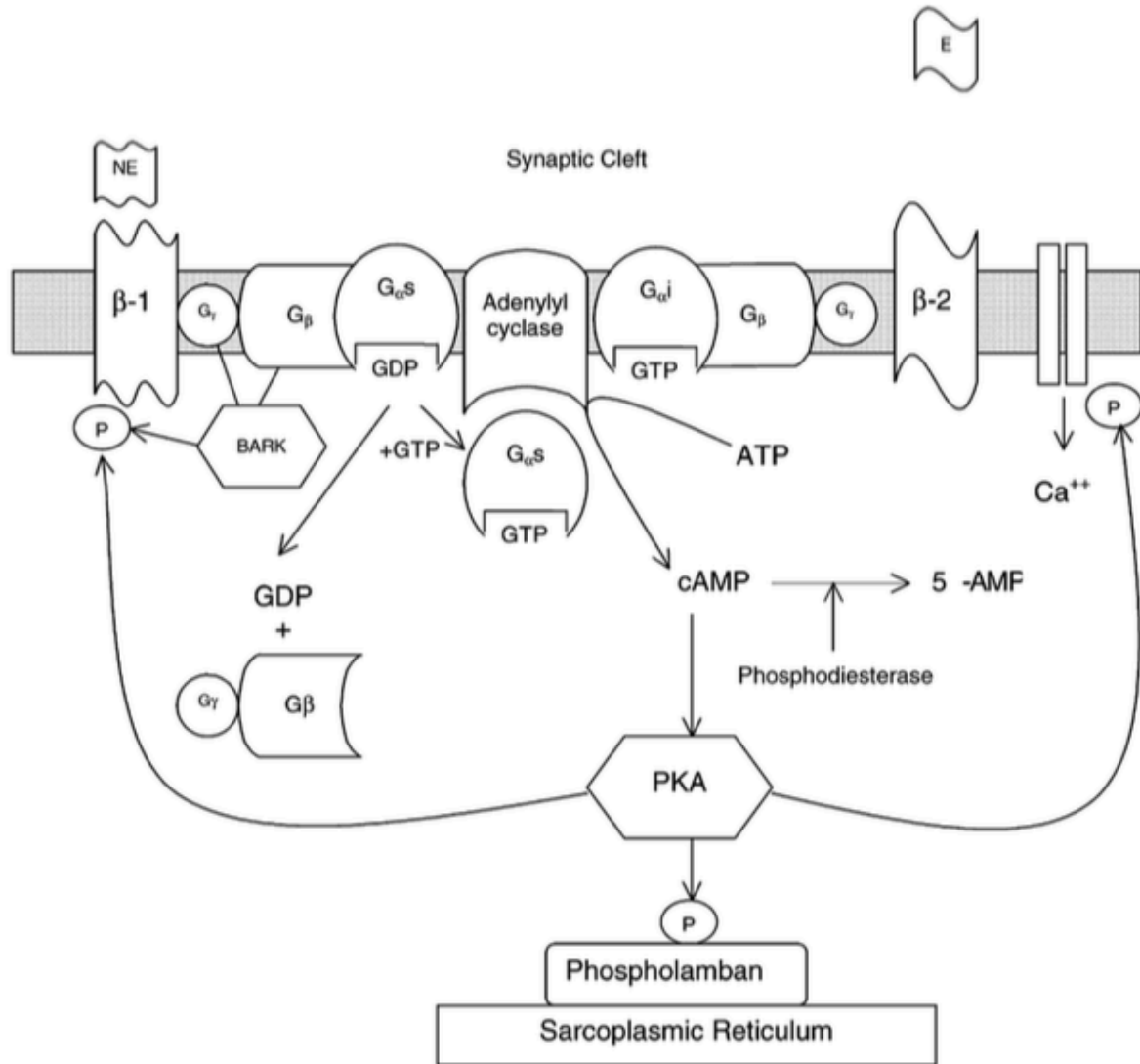
Figuur 2: De effecten van overactivatie van de sympathicus op verschillende organen en de uiteindelijke gevolgen. Figuur afkomstig van Borchard, 2001 (pagina 175).

#### 4.1 Het sympathische zenuwstelsel

CRF stimuleert de locus coeruleus in de pons van de hersenstam om noradrenaline af te scheiden en de noradrenaline spiegel stijgt. Daarnaast stimuleert het de chromaffin cellen van de bijnier om adrenaline te produceren (Inoue, 2014). Overactivatie van het SZS kan op verschillende manieren, via verscheidene organen, bijdragen aan het ontstaan van hart- en vaatziekten (zie figuur 2).

Overactivatie van het SZS zorgt voor verhoogde productie van catecholamines. Deze binden onder andere aan  $\beta$ -adrenerge receptoren in het hart (voornamelijk  $\beta_1$ -receptoren) en hebben een positief chronotroop (toename in hartslagfrequentie), inotroop (toename in contractiekracht), dromotroop (toename in conductiesnelheid) en bathmotroop (toename in prikkelbaarheid) effect (Petersen, 2007). Deze effecten tezamen zorgen voor een hogere belasting van het hart, en als dit te lang door gaat, gaat het hart compenseren door een toename in spiermassa in de wand van de linkerkamer, oftewel hypertrofie. De linkerkamer wordt hierdoor vaak getroffen omdat deze sowieso al het hardst moet werken om bloed door de systemische circulatie te pompen. Cellen van het myocardium groeien niet alleen, maar groeien ook in verschillende richtingen, waardoor ze tegen andere spiercellen aandrukken en het myocardium stijver wordt (Ganguly, 1991). Als de nabelasting over langere tijd te hoog blijft, kan het hart op een bepaald punt niet goed meer compenseren hiervoor en daalt het hart-minuut-volume. Als het hart-minuut-volume van de linker harthelft afneemt en die van het rechter harthelft gelijk blijft (wat niet vreemd is door de hogere belasting op de linkerkamer vanwege het pompen naar de systemische circulatie), bouwt er vloeistof op in de longen. Hierdoor neemt de zuurstofopname in de longen af en minder zuurstof voor aerobe respiratie zorgt ervoor dat de kracht van het hart nog verder afneemt. Deze vicieuze cirkel zorgt voor congestieve hartinsufficiëntie (Silverthorn, 2013).

Langdurige stimulatie van  $\beta_1$ -receptoren op het hart kan ook zorgen voor downregulatie van deze receptoren, waardoor het hart niet meer goed kan reageren op sympathische stimulatie en de myocardiale contractiliteit afneemt (Bristow, 1997) en er hartfalen op kan treden (Bohm, Fleisch, & Schnabel, 1997). Downregulatie van de receptoren kan op twee verschillende manieren plaatsvinden.



Figuur 3: Signaaltransductie na activatie van  $\beta$ -1- (en  $\beta$ -2)-receptoren in het myocardium. Figuur afkomstig van Ahmed, 2003 (pagina 711).

Ten eerste kan het *protein kinase A* (PKA) wat downstream geactiveerd wordt na activatie van  $\beta$ -1-receptoren (zie figuur 3), de receptoren fosforyleren. Deze fosforylatie zorgt ervoor dat er geen koppeling van het  $G_s$ -eiwit en de receptor meer kan plaatsvinden, terwijl het  $G_i$ -eiwit juist wordt geactiveerd (Chakraborti, Chakraborti, & Shaw, 2000). Hierdoor wordt er minder adenylaatcyclase (AC) geactiveerd en cyclisch adenosinemonofosfaat (cAMP) geproduceerd. Minder cAMP betekent minder activatie van PKA en minder fosforylatie van calciumkanalen, waardoor er ook minder calcium de cel in gaat. Calcium zorgt normaalgesproken tijdens de spiercontractie ervoor dat de bindingsplaats op actine gebonden kan worden door myosine-ATP door te binden aan troponine C en een conformationele verandering te veroorzaken. Als er minder calcium beschikbaar is om dit te doen, zijn er minder bindingsplaatsen voor myosine-ATP op actine en dit vermindert de contractiliteit van het hart. Ten tweede kan het eiwit *beta-adrenergic receptor kinase* (BARK) geactiveerd worden door PKA en de  $\beta$ -1-receptoren fosforyleren. Deze gefosforyleerde receptoren binden aan  $\beta$ -arrestine en worden geïnternaliseerd en gedegradeerd (Ahmed, 2003).

De overmatige werking van het SZS op de vaten zorgt via een sterke vasoconstrictie en een verhoging van de perifere vaatweerstand voor een verhoging van de bloeddruk. Langdurige overstimulatie kan zo leiden tot hypertensie. Daarnaast kan ook het verhoogde hart-minuut-

volume (door de gezamenlijke verhoging in hartslagfrequentie en slagvolume) bijdragen aan de verhoging in de bloeddruk (Messerli, Sundgaard-Riise, Ventura, Dunn, Glade, & Frohlich, 1983). Ten derde zorgt activatie van het SZS in de nieren voor de productie van renine, via de stimulatie van  $\beta_1$ -receptoren. Renine zorgt ervoor dat het inactieve angiotensinogeen, geproduceerd door de lever, omgezet wordt in angiotensine I. Angiotensine I kan dan weer omgezet worden in angiotensine II door *angiotensin-converting-enzyme* (ACE). Angiotensine II zorgt zelf voor vasoconstrictie waardoor de bloeddruk omhoog gaat, maar stimuleert ook de productie van aldosteron door de bijnier en antidiuretisch hormoon (ADH) door de hypofyse. Aldosteron zorgt samen met angiotensine II voor zout- en waterretentie en ADH zorgt voor waterretentie, waardoor het bloedvolume en de bloeddruk stijgen (Silverthorn, 2013).

Verhoging in de bloeddruk kan zorgen voor toegenomen schuifspanning (*shear stress*) op specifieke plaatsen in het vaatstelsel, zoals bij bochten of vertakkingen (Williams, Kaplan, & Manuck, 1993), wat uiteindelijk kan zorgen voor atherosclerose. Toegenomen spanning kan zorgen voor schade aan endotheelcellen waardoor de permeabiliteit van het endotheel voor eiwitten en lipiden (zoals LDL) toeneemt en het kan zorgen voor aggregatie van bloedplaatjes en monocytten. Monocytten kunnen migreren naar de sub-endotheliale lagen van de bloedvaten, waar ze geoxideerd LDL op kunnen nemen en schuimcellen worden. Er worden ook gladde spiercellen gerekruteerd naar dit gedeelte van de bloedvatwand en de productie van collageen gaat omhoog. Er vormt een plaque in de bloedvatwand. Stabiele plaques hebben een dikke laag collageenvezels en de binnenkant van de plaque komt hierdoor niet in contact met bloedplaatjes (Silverthorn, 2013). Een instabiele plaque heeft een dunne laag collageen die kan openbreken, waardoor coagulatiefactoren in het bloed in contact komen met de binnenkant van de plaque en er een trombus kan vormen (Lakhani, Dilly, & Finalyson, 2009). Veranderingen in de schuifspanning kunnen ook zorgen voor een verandering in de genexpressie van endotheelcellen, wat zich kan uiten in de productie van moleculen die belangrijk zijn bij de promotie van atherosclerose, zoals adhesiemoleculen, groeifactoren en stollingsfactoren (Khachigian, Anderson, Halnon, Gimbrone, Resnick, & Collins, 1997).

Aan het begin van atherosclerose staat vaak een beschadiging aan het endotheel. Dit kan komen door de toegenomen schuifspanning, zoals hierboven beschreven, of door oxidatieve stress. Angiotensine II is een potente stimulator van het *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate-oxidase* (NADPH oxidase), de belangrijkste producent van *reactive oxygen species* (ROS). Bij overproductie of verlengde productie van ROS kunnen deze niet goed opgeruimd worden door de cellulaire anti-oxidante mechanismen en kunnen de ROS voor oxidatieve stress zorgen. Oxidatieve stress zorgt op zijn beurt weer voor endotheel dysfunctie door schade aan cellen of celdood (Sies, 1997).

Het SZS heeft ook een effect op bloedplaatjes. Bloedplaatjes hebben  $\alpha_1$ -receptoren, welke als ze gestimuleerd worden door (nor)adrenaline, zorgen voor aggregatie van de bloedplaatjes. Aggregatie van bloedplaatjes zorgt voor een hogere kans op trombose. Geactiveerde bloedplaatjes brengen het gpIIb/IIIa complex tot expressie op hun oppervlakte, wat fibrinogeen (later omgezet in fibrine door trombine tijdens de coagulatie cascade) kan binden waaraan weer andere bloedplaatjes kunnen binden. Deze trombus kan weer opgeruimd worden doordat het fibrine weer wordt afgebroken door plasminogeen, maar de trombus kan ook loslaten van de vaatwand en in de circulatie terecht komen (een bloedprop). Dit kan ook gebeuren, zoals eerder genoemd, als gevolg van atherosclerose. Deze bloedprop kan ergens anders vast komen te zitten en een bloedvat verstoppen en zo bijvoorbeeld een longembolie of een herseninfarct veroorzaken (Lakhani, Dilly, & Finalyson, 2009). De trombus kan ook een myocardiaal infarct veroorzaken als deze de bloedflow naar het hart afknelt. Myocardiale cellen kunnen dan geen zuurstof meer krijgen en zullen hun energie tijdelijk kunnen halen uit anaerobe respiratie. Uit anaerobe respiratie kunnen deze cellen minder ATP krijgen, waardoor de ATP-afhankelijke calciumpomp niet meer calcium uit de cellen zal kunnen pompen. De excessief hoge calciumconcentratie in deze cellen sluit de

gap junctions, en de actiepotentialen in het hart zullen via een andere route moeten gaan. Als deze ontregeling van het actiepotentiaal erg groot is, kan dit leiden tot hartritmestoornissen en uiteindelijk tot een hartstilstand (Silverthorn, 2013). Hartritmestoornissen kunnen ook ontstaan door de werking van het SZS op de vaten en het hart. Te sterke vasoconstrictie kan de bloedstroom naar bepaalde delen van het hart afknellen, waardoor ischemie kan ontstaan wat bijdraagt aan hartritmestoornissen. Overactivatie van het SZS verlaagt ook de drempelwaarde van excitatie van cellen in de sinusknop en atrioventriculaire knop, waardoor fibrillatie kan optreden (Inoue, 2014).

Maar naast deze relatief directe effecten van overactivatie van het SZS op hart- en vaatziekten, speelt het SZS ook een belangrijke rol in het ontstaan van metabool syndroom, een van de risicofactoren voor hart- en vaatziekten. Catecholamines stimuleren de productie van glucose en de afbraak van glycogeen naar glucose (hyperglycemie) en inhiberen de productie van insuline door de  $\beta$ -cellen van de pancreas en de opname van glucose in de spiercellen. Te veel productie van catecholamines kan leiden tot verzwakte glucose tolerantie en voor insuline resistentie. Het is al aangetoond bij mensen dat de continue toediening van adrenaline kan zorgen voor acute insulineresistentie (Deibert & DeFronzo, 1980). Daarnaast kunnen catecholamines zorgen voor afbraak van triglyceriden in vetweefsel, waardoor het vrije vetzuur gehalte van het bloed stijgt. Deze vrije vetzuren worden omgezet in VLDL-cholesterol en kunnen de productie van insuline door de pancreas verder verminderen, wat de glucose intolerantie verergert (Borchard, 2001).

#### 4.2 HPA-as

CRF gaat ook naar de hypofyse waar het cellen activeert om proopiomelanocortine (POMC) te produceren, wat later gesplitst wordt in adrenocorticotroop hormoon (ACTH) en andere hormonen. ACTH stimuleert de bijnierschors om corticoïden, zoals cortisol, te produceren. Excessieve productie van cortisol kan op verschillende manieren bijdragen aan hart- en vaatziekten; door verhoging van de bloeddruk, vetophoping in de buik, hyperinsulinemie, hyperglycemie, insuline resistentie en dyslipidemie te veroorzaken (Whitworth, Williamson, Mangos, & Kelly, 2005).

Cortisol draagt op verschillende manieren bij aan de verhoging van de bloeddruk (Whitworth, Brown, Kelly, & Williamson, 1995). Een verhoogde productie van cortisol zorgt ervoor dat er minder natrium wordt uitgescheiden via de nieren, waardoor het plasma volume omhoog gaat, het hart-minuut-volume stijgt en de bloeddruk toeneemt (Connell, Whitworth, Davies, Lever, Richards, & Fraser, 1987). Daarnaast zorgt ACTH voor trek in zout in ratten (Weisinger, Denton, McKinley, & Nelson, 1978) en verhoogde inname van zout kan ook bijdragen aan de toename van de bloeddruk. Cortisol zorgt ook voor een verhoogde reactiviteit van bloedvaten op vaatvernauwende stoffen zoals phenylephrine (Whitworth, Connell, Lever, & Fraser, 1986) en angiotensine II (Whitworth, Connell, Gordon, & Scoggins, 1988) door verhoogde expressie van adrenerge- en angiotensine II receptoren te veroorzaken (Petersen, 2007). Tezamen met de verhoogde activiteit van de sympathicus kan dit voor een grote toename in bloeddruk zorgen.

Als onderdeel van de stress-respons zorgt cortisol er ook voor dat vet en suiker gemobiliseerd worden, zodat er veel energie beschikbaar is voor deze respons. Dit doet cortisol door glycolyse te promoten in de lever en te zorgen voor afbraak van vet naar vrije vetzuren in het vetweefsel. Dit laatste doen ze door het lipolytische effect van catecholamines, glucagon en groeihormoon te vergroten (Petersen, 2007). Wanneer de stress voorbij is, zorgt cortisol ervoor dat deze reserves weer opgebouwd worden, door de eetlust (vooral die van suikers) te vergroten. Echter bij mentale stress is de vrijgekomen energie niet opgebruikt door vechten of vluchten, waardoor er door deze toegenomen eetlust juist te veel glucose in het bloed komt. Het teveel aan glucose wordt opgeslagen als vet (Talbot & Kraemer, 2007). Dit vet hoopt vooral op in het omentum, rond de organen in de buikholtte, omdat de voorlopers van vetcellen hier gevoeliger zijn voor differentiatie veroorzaakt door cortisol. Gedifferentieerde vetcellen zijn beter in staat om vet op te slaan.

Vetcellen in het omentum zijn 'gevoeliger' voor cortisol, omdat dit soort vetweefsel zelf de voorloper van cortisol, cortison, om kan zetten in het actieve cortisol. Dit doen zij door de expressie van het enzym 11 $\beta$ -HSD1 te verhogen, dat cortison om kan zetten in cortisol (Bujalska, Kumar, & Stewart, 1997). Blijvende vetophoping leidt tot obesitas en obesitas kan zorgen voor lichte ontsteking in vetweefsel. Er blijkt verhoogde expressie te zijn van onder andere tumornecrosefactor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), welke een belangrijke rol speelt bij het ontstekingsproces. Daarnaast blijken adipocyten een paar functies te hebben die ook gevonden worden in immuun cellen, zoals complementactivatie, productie van ontstekingsmediatoren en fagocytose. De geproduceerde ontstekingsmediatoren kunnen uitgescheiden worden door de adipocyten en in de systemische circulatie terechtkomen en zorgen voor systemische ontsteking (Berg & Scherer, 2005). Deze ontsteking kan bijdragen aan de initiatie en progressie van atherosclerose (Hotamisligil, 2006).

Cortisol zorgt voor gluconeogenese in de lever door verhoogde expressie van enzymen die nodig zijn voor de productie van glucose. Daarnaast zorgt cortisol ook voor de mobilisatie van aminozuren door eiwitkatabolisme in de spieren, zodat deze gebruikt kunnen worden tijdens de gluconeogenese. Het geproduceerde glucose wordt perifeer ook verminderd opgenomen in het spier- en vetweefsel, door de translocatie van glucose transporteiwit 4 (GLUT4) naar het celmembraan te verminderen (insuline resistentie). Deze effecten zorgen samen voor een verhoogde concentratie van glucose in het plasma, oftewel hyperglycemie (Bowen, 2006). Cortisol kan ook zorgen voor verhoogde productie van LDL-cholesterol en verlaagde productie van HDL-cholesterol (Faggiano, et al., 2003), of anders gezegd hypercholesterolemie. Dit doet cortisol door de expressie van het enzym 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase (HMG-CoA reductase) te verhogen (Cavenee & Melnykovich, 1977). HMG-CoA reductase produceert mevalonzuur uit HMG-CoA, een precursor van cholesterol (Siperstein, 1966). De opname van LDL-cholesterol uit het bloed is een van de beginstappen van atherosclerose; verhoogd LDL-cholesterol kan dus zorgen voor een hoger risico op atherosclerose.

Atherosclerose is een inflammatoir proces, en corticoïden spelen ook een belangrijke rol in het ontstekingsproces. Terwijl ze vaak gezien worden als anti-inflammatoir en immunosuppressief, is er ook bewijs dat ze tijdens blootstelling aan chronische stress juist minder immunosuppressieve effecten hebben en meer een pro-inflammatoire werking (McEwen, et al., 1997). Psychosociale stress-geïnduceerde hypercortisolemie zorgt voor redistributie van lymfocyten en monocytten. Ze treden uit de bloedbaan en gaan in grotere getallen naar beschadigde plekken in het vaatsysteem, zoals plekken van endotheel schade (ontstaan door hypertensie bijvoorbeeld) (Dhabhar, Miller, McEwen, & Spencer, 1996). Cortisol kan zorgen voor de expressie van adhesiemoleculen op het endotheel om de adhesie en infiltratie van monocytten te versterken (McEwen, et al., 1997), of ze kunnen dit indirect doen door expressie van interleukine 1 (IL-1) en interleukine 6 (IL-6) receptoren op endotheelcellen te verhogen waardoor ze sterker reageren op cytokines (Snyers, De Wit, & Content, 1990). Deze veranderingen zijn aangetoond bij acute psychosociale stressors, maar zouden ook bij chronische blootstelling aan psychosociale stressors een belangrijke rol kunnen spelen, ervan uitgaande dat continue blootstelling aan verhoogde spiegels van cortisol vergelijkbare effecten heeft als acute blootstelling. Infiltratie van eerdergenoemde ontstekingscellen is een van de beginstappen van atherosclerose.

## 5. Conclusie en discussie

Ten eerste het antwoord op de eerste deelvraag: Wat zijn de effecten van verschillende soorten psychosociale stress op hypertensie en hart- en vaatziekten. Uit voorgaand onderzoek blijkt dat niet alleen genetische factoren en gedrag (zoals roken, alcohol drinken en weinig lichaamsbeweging), maar ook psychosociale stress een grote rol spelen in het ontstaan en de progressie van hart- en vaatziekten. De verschillende vormen van psychosociale stress die zijn uitgediept zijn werk gerelateerde stress, relatie stress, lage sociaaleconomische status en rassendiscriminatie.

Mensen die erg onder druk staan op hun werk en weinig controle hebben over de taken die zij moeten uitvoeren hebben het meeste last van stress op hun werk (Karasek, Baker, Marxer, Ahlbom, & Theorell, 1981) en dit uit zich in een hogere ambulante bloeddruk tijdens het werk, thuis en gedurende de nacht. De langdurige verhoging van de bloeddruk zorgt voor een vergroting van de linkerkamer van het hart, een belangrijk risicofactor voor myocard infarct (Schwartz, Pickering, & Landsbergis, 1996). Chroniciteit blijkt een belangrijke modulerende factor te zijn hier, net zoals steun van collega's (Guimont, et al., 2006) en een partner thuis (Tobe, Kiss, Sainsbury, Jesin, Geerts, & Baker, 2007). Gebrek aan sociale relaties of de perceptie hiervan (eenzaamheid) kan op zich ook zorgen voor stress, met als gevolg vermindering van de cardiovasculaire functie (Hawkley, Masi, & Berry, 2006) en een hogere incidentie van hart- en vaatziekten (Kawachi, et al., 1996). Een lage sociaaleconomische status kan op zich zorgen voor een hoger risico op hart- en vaatziekten doordat mensen met een lage sociaaleconomische status vaker bloot worden gesteld aan stress en ze minder hulp kunnen krijgen om met deze stress om te kunnen gaan. Daarnaast kan een lage sociaaleconomische status het effect van werk gerelateerde stress op hart- en vaatziekten verergeren (Landsbergis, Schnall, Pickering, Warren, & Schwartz, 2003). Een recentere vinding is het effect van rassendiscriminatie. Zelfs als er gecorrigeerd wordt voor het feit dat Afro-Amerikanen vaak een lagere sociaaleconomische status hebben, is er nog steeds een hogere incidentie van hypertensie in deze bevolkingsgroep (Brondolo, Rieppi, & Kelly, 2003).

Een belangrijk 'probleem' in de analyse van het effect van psychosociale stress, is dat het ondervinden van stress redelijk subjectief kan zijn. Dit kan worden verminderd door gebruik te maken van gestandaardiseerde vragenlijsten, maar dan nog is de manier waarop mensen stress ondervinden en rapporteren verschillend. Ook zijn er studies waarin er gebruik gemaakt wordt van zelf-gerapporteerde stress als maat voor de mentale stress in plaats van vragenlijsten, en de vraag blijft dan of dit wel een betrouwbare maat is om groepen mensen te kunnen vergelijken. Daarnaast zijn hypertensie en hart- en vaatziekten ziekten waarin vele factoren een rol kunnen spelen en deze factoren elkaar ook allemaal kunnen beïnvloeden. Deze individuele verschillen kunnen het effect van alleen de psychosociale stress over- of onderschatten. Maar aangezien de meeste onderzoeken het met elkaar eens zijn dat psychosociale stress zorgt voor een hoger risico op hypertensie, is het ongeacht hoe groot dit risico is, wel een belangrijke conclusie voor één van de grootste doodsoorzaken ter wereld.

Het komt er dus op neer dat alle vormen van psychosociale stress die hier besproken zijn het risico op hypertensie en hart- en vaatziekten kunnen vergroten. Door deze mentale stress te verminderen zou dus het risico ook af moeten nemen. De American Heart Association ziet stress als een risicofactor die je zelf zou kunnen verminderen door je verwachtingen aan te passen, door duidelijk in te zien over welke situaties je controle hebt, door je stemming aan te passen en door dankbaar te zijn voor alle positieve dingen in je leven (American Heart Association, 2014). Maar voor veel mensen is dit niet zo makkelijk gedaan, omdat de manier waarop je met stress omgaat ook onderdeel is van je persoonlijkheid, wat niet zo gemakkelijk aan te passen is. Dit leidde tot de tweede deelvraag: Welke (modulerende) effecten hebben diverse aspecten van persoonlijkheid op hypertensie en hart- en vaatziekten? Besproken zijn



twee onderdelen van de dimensie 'emotionele instabiliteit' van de 'Big Five', namelijk ruminatie en type A gedrag, en vijandigheid als onderdeel van de dimensie 'mildheid'.

Ruminatie vormt een belangrijke link in de vraag waarom stress kan zorgen voor een langdurige verhoging van de bloeddruk, zelfs in tijden dat de stressor niet aanwezig is. Rumineren zorgt ervoor dat het langer duurt voor de bloeddruk om terug te keren naar basaal niveau na een stress situatie (Glynn, Christenfeld, & Gerin, 2007). Dit zorgt voor een langdurige verhoging van de bloeddruk en kan leiden tot hypertensie. Terugdenken aan een stressvolle situatie is niet zozeer het probleem, maar de manier waarop piekeraars er aan terugdenken is hetgeen wat zorgt voor de langdurige verhoging. Personen die op een meer objectieve manier kunnen terugdenken hebben hier geen last van (Ray, Gross, & Wilhelm, 2008).

In de jaren '60 werd er veel aandacht besteed aan type A gedrag als risicofactor voor hart- en vaatziekten. Type A gedrag zorgt voor een verhoging van serum cholesterol (Friedman, Rosenman, & Carroll, 1958), verhoging van serum triglyceriden (Friedman, Rosenman, & Bryers, 1964) en voor een hogere activatie van de sympathicus (Friedman, St. George, Byers, & Rosenman, 1960). Al deze drie consequenties kunnen leiden tot een verhoogd risico op hart- en vaatziekten. Maar wat is nu precies hetgeen in type A gedrag wat zorgt voor dit risico? Het blijkt dat vijandigheid de grootste voorspellende waarde heeft voor het ontstaan van endotheel disfunctie en atherosclerose (Dembroski, MacDougall, Costa, & Grandits, 1989; Hecker, Chesney, Black, & Frautschi, 1988). Vijandigheid zorgt voor een sterkere en langere fysiologische reactie op een stressor (Williams, Barefoot, & Shekelle, 1985).

Er zijn dus ook aspecten van de persoonlijkheid die kunnen zorgen voor een hoger risico op hart- en vaatziekten of voor een modulerend effect op het effect van psychosociale stress op hart- en vaatziekten. Maar net zoals met stress, is persoonlijkheid moeilijk objectief te definiëren. Bij type A gedrag en vijandigheid is vaak gekeken naar twee uitersten, maar er zijn natuurlijk veel personen die ergens in het midden vallen, en wat is dan precies hun risico op hart- en vaatziekten. En hoe spelen de verschillende persoonlijkheidsaspecten samen; zouden personen met type A gedrag die veel rumineren ook een extra verhoogd risico hebben op hart- en vaatziekten.

Er is dus een effect van psychosociale stress en van persoonlijkheid, maar wat zijn nu de onderliggende mechanismen die zorgen voor de relatie tussen psychosociale stress en hart- en vaatziekten? Psychosociale stress kan zorgen voor een fysiologische reactie en voor gedragsveranderingen. Gedragseffecten zijn onder andere roken, alcoholmisbruik, minder lichaamsbeweging en therapie ontrouw (van bijvoorbeeld medicijnen tegen hypertensie of tegen hoog cholesterol). De fysiologische reacties worden gemedieerd door de het SZS (en het RAAS) en de HPA-as.

Overactivatie van het SZS kan via verhoging in de hartslagfrequentie en het slagvolume zorgen voor hypertrofie van het hart (Silverthorn, 2013), door een downregulatie van  $\beta_1$ -receptoren bijdragen aan hartfalen (Bristow, 1997) en door verlaging van de drempelwaarde van calciumkanalen in het hart zorgen voor hartritmestoornissen (Inoue, 2014). De vaatvernauwende werking in de vaten kan zorgen voor ischemie en hypertensie (Borchard, 2001), de zout- en water-retentie in de nieren draagt bij aan deze hypertensie (Silverthorn, 2013). De werking op de bloedplaatjes zorgt voor meer aggregatie en voor een risico op trombose en infarcten (Lakhani, Dilly, & Finalyson, 2009). Atherosclerose kan ontstaan door de hypertensie en door endotheel schade door NADPH-oxidase geproduceerde ROS (Sies, 1997). Ook kan overmatige stimulatie van het SZS bijdragen aan hyperglycemie en insuline resistentie (Borchard, 2001). Activatie van de HPA-as zorgt voornamelijk voor (een risico op) hypertensie door het vasthouden van zout en water (Connell, Whitworth, Davies, Lever, Richards, & Fraser, 1987) en door verhoogde reactiviteit op de sympathicus (Petersen, 2007). En het verhoogt het risico op atherosclerose (en eventueel volgende bloedproppen en

trombose) door te zorgen voor obesitas (Talbot & Kraemer, 2007), insuline resistentie, hyperglycemie (Bowen, 2006) en hypercholesterolemie (Faggiano, et al., 2003).

Om terug te komen op de hoofdvraag – wat is het effect van psychosociale stress op hypertensie en hart- en vaatziekten, en speelt persoonlijkheid een rol hierin – de vier vormen psychosociale stress die besproken zijn zorgen allemaal voor een hoger risico op hypertensie en hart- en vaatziekten, en dit risico is er ook bij bepaalde persoonlijkheidsaspecten, zoals rumineren, type A gedrag en vijandigheid. Terwijl er misschien wel wordt gezegd dat er verschillende manieren zijn om de mentale stress te verminderen en zo ook het risico op hart- en vaatziekten te verminderen, wordt er weinig rekening gehouden met het feit dat dit ook grotendeels wordt bepaald door je persoonlijkheid. Misschien zou er dus meer nadruk gelegd moeten worden op de achterliggende factoren, zoals het rumineren, het type A gedrag en de vijandigheid. Zou therapie voor deze persoonlijkheidsaspecten niet een goed idee zijn in plaats van gelijk te beginnen met medicijnen tegen hypertensie, of misschien kan therapie gegeven worden in combinatie met de medicijnen. Het is al aangetoond dat dit kan werken bij type A gedrag. Patiënten met type A gedrag die een myocard infarct hadden gehad, en naast hun cardiologische therapie ook gedragstherapie kregen voor het verminderen van hun type A gedrag, hadden minder kans op het wederom krijgen van een myocardinfarct dan patiënten met type A gedrag die deze gedragstherapie niet kregen (Friedman, et al., 1986). Zou dit niet een goed idee kunnen zijn voor meerdere aspecten van de persoonlijkheid? Therapie zou dan niet alleen het risico op hart- en vaatziekten kunnen verminderen, maar misschien ook andere ziekten waarbij persoonlijkheid een risicofactor vormt.

## 6. Referenties

- Abramov, D., & Carson, P. (2012). The role of angiotensin receptor blockers in reducing the risk of cardiovascular disease. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*, 13(2), 317-327.
- Adler, N., & Ostrove, J. (1999). Socioeconomic Status and Health: What We Know and What We Don't. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 896, 3-15.
- Ahmed, A. (2003). Myocardial beta-1 adrenoceptor down-regulation in aging and heart failure: implications for beta-blocker use in older adults with heart failure. *The European Journal of Heart Failure*, 5, 709-715.
- Albert, M., Glynn, R., Buring, J., & Ridker, P. (2006). Impact of Traditional and Novel Risk Factors on the Relationship Between Socioeconomic Status and Incident Cardiovascular Events. *Circulation*, 114(24), 2619-2626.
- American Heart Association. (2014, 04/08). *Stress and Blood Pressure*. Retrieved 07/06, 2015, from Heart: [http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/HighBloodPressure/PreventionTreatmentofHighBloodPressure/Stress-and-Blood-Pressure\\_UCM\\_301883\\_Article.jsp](http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/HighBloodPressure/PreventionTreatmentofHighBloodPressure/Stress-and-Blood-Pressure_UCM_301883_Article.jsp)
- Berg, A., & Scherer, P. (2005). Adipose Tissue, Inflammation, and Cardiovascular Disease. *Circulation Research*, 96, 939-949.
- Black, P., & Garbutt, L. (2002). Stress, inflammation and cardiovascular disease. *Journal of Psychosomatic Research*, 52, 1-23.
- Bohm, M., Flesch, M., & Schnabel, P. (1997). Beta-adrenergic signal transduction in the failing and hypertrophied myocardium. *Journal of Molecular Medicine*, 75, 842-848.
- Borchard, U. (2001). The Role of the Sympathetic Nervous System in Cardiovascular Disease. *Journal of Clinical and Basic Cardiology*, 4(3), 175-177.
- Bowen, R. (2006, 26/05). *Glucocorticoids*. Retrieved 14/06, 2015, from Pathophysiology of the Endocrine System: <http://arbl.cvmbs.colostate.edu/hbooks/pathphys/endocrine/adrenal/gluco.html>
- Brand, R., Rosenman, R., Scholtz, R., & Friedman, M. (1976). Multivariate Prediction of Coronary Heart Disease in the Western Collaborative Group Study Compared to the Findings of the Framingham Study. *Circulation*, 53(2), 348-355.
- Bristow, M. (1997). Mechanism of action of beta-blocking agents in heart failure. *The American Journal of Cardiology*, 80(11A), 26L-40L.
- Brondolo, E., Rieppi, R., & Kelly, K. (2003). Perceived Racism and Blood Pressure: A Review of the Literature and Conceptual and Methodological Critique. *Annals of behavioral medicine*, 25(1), 55-65.
- Bujalska, I., Kumar, S., & Stewart, P. (1997). Does central obesity reflect 'Cushing's disease of the omentum'? *The Lancet*, 349(9060), 1210-1213.
- Cavenee, W., & Melnykovich, G. (1977). Induction of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase in HeLa cells by glucocorticoids. *Journal of Biological Chemistry*, 252(10), 3272-3276.
- Centers for Disease Control and Prevention. (2014, 07/07). *High Blood Pressure Risk Factors*. Retrieved 03/06, 2015, from CDC: [http://www.cdc.gov/bloodpressure/risk\\_factors.htm](http://www.cdc.gov/bloodpressure/risk_factors.htm)
- Chakraborti, S., Chakraborti, T., & Shaw, G. (2000). Beta-adrenergic mechanisms in cardiac diseases: a perspective. *Cellular signalling*, 12(8), 499-513.
- Cohen, S., Janicki-Deverts, D., & Miller, G. (2007). Psychological Stress and Disease. *The Journal of the American Medical Association*, 298(14), 1685-1687.
- Connell, J., Whitworth, J., Davies, D., Lever, A., Richards, A., & Fraser, R. (1987). Effects of ACTH and Cortisol Administration on Blood Pressure, Electrolyte Metabolism, Atrial Natriuretic Peptide and Renal Function in Normal Man. *Journal of Hypertension*, 5(4), 425-433.
- Cooper, T., Detre, T., Weiss, S., Bristow, J., Carleton, R., Dustan, H., et al. (1981). Coronary-prone Behavior and Coronary Heart Disease: A Critical Review. *Circulation*, 63(6), 1199-1216.
- Deibert, D., & DeFronzo, R. (1980). Epinephrine-induced Insulin Resistance in Man. *The Journal of clinical investigation*, 65(3), 717-721.
- Dembroski, T., MacDougall, J., Costa, P., & Grandits, G. (1989). Components of hostility as predictors of sudden death and myocardial infarction in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Psychosomatic Medicine*, 51(5), 514-522.
- Dhabhar, F., Miller, A., McEwen, B., & Spencer, R. (1996). Stress-induced changes in blood leukocyte distribution; role of adrenal steroid hormones. *Journal of Immunology*, 157(4), 1638-1644.
- Ejiri, J., Inoue, N., Kobayashi, S., Shiraki, R., Otsui, K., Honjo, T., et al. (2005). Possible Role of Brain-Derived Neurotrophic Factor in the Pathogenesis of Coronary Artery Disease. *Circulation*, 112(14), 2114-2120.

- Faggiano, A., Pivonello, R., Spiezia, S., de Martino, M., Filippella, M., di Somma, C., et al. (2003). Cardiovascular Risk Factors and Common Carotid Artery Caliber and Stiffness in Patients with Cushing's Disease during Active Disease and 1 Year after Disease Remission. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88(6), 2527-2533.
- Friedman, M., & Rosenman, R. (1959). Association of specific overt behaviour pattern with blood and cardiovascular findings. *Journal of the American Medical Association*, 169, 1286-1296.
- Friedman, M., Byers, S., Diamant, J., & Rosenman, R. (1975). Plasma catecholamine response of coronary-prone subjects (Type A) to a specific challenge. *Metabolism*, 23, 205-210.
- Friedman, M., Rosenman, R., & Bryers, S. (1964). Serum lipids and conjunctival circulation after fat ingestion in men exhibiting Type A behavior pattern. *Circulation*, 29, 874-886.
- Friedman, M., Rosenman, R., & Carroll, V. (1958). Changes in the serum cholesterol and blood-clotting time in men subjected to cyclic variation of occupational stress. *Circulation*, 17, 852-861.
- Friedman, M., St. George, S., Byers, S., & Rosenman, R. (1960). Excretion of catecholamines, 17-ketosteroids, 17-hydroxy-corticoids and 5-hydroxyindole in men exhibiting a particular behavior pattern (A) associated with high incidence of clinical coronary artery disease. *Journal of Clinical Investigation*, 39, 758-764.
- Friedman, M., Thoresen, C., Gill, J., Ulmer, D., Powell, L., Price, V., et al. (1986). Alteration of type A behavior and its effect on cardiac recurrences in post myocardial infarction patients: Summary results of the recurrent coronary prevention project. *American Heart Journal*, 112(4), 653-665.
- Friedman, M., Thoresen, C., Gill, J., Ulmer, D., Thompson, L., Powell, L., et al. (1982). Feasibility of Altering Type A Behavior Pattern After Myocardial Infarction. *Circulation*, 66(1), 83-93.
- Friedmann, E., Thomas, S., Liu, F., Morton, P., Chapa, D., & Gottlieb, S. (2006). Relationship of depression, anxiety, and social isolation to chronic heart failure outpatient mortality. *American Heart Journal*, 152(5), 1-8.
- Ganguly, P. (1991). *Catecholamines and Heart Disease*. Boca Raton, Florida: CRC Press.
- Gerin, W., Davidson, K., Christenfeld, N., Goyal, T., & Schwartz, J. (2006). The Role of Angry Rumination and Distraction in Blood Pressure Recovery From Emotional Arousal. *Psychosomatic Medicine*, 68(1), 64-72.
- Glynn, L., Christenfeld, N., & Gerin, W. (2007). Recreating cardiovascular responses with rumination: The effects of a delay between harrassment and its recall. *International journal of psychophysiology*, 66(2), 135-140.
- Gold, P., & Chrousos, G. (2002). Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: high vs low CRH/NE states. *Molecular Psychiatry*, 7(3), 254-275.
- Guimont, C., Brisson, C., Dagenais, G., Milot, A., Vezina, M., Masse, B., et al. (2006). Effects of Job Strain on Blood Pressure: A Prospective Study of Male and Female White-Collar Workers. *American Journal of Public Health*, 96(8), 1436-1443.
- Haffner, S., Fong, D., Hazuda, H., Pugh, J., & Patterson, J. (1988). Hyperinsulinemia, upper body adiposity, and cardiovascular risk factors in non-diabetics. *Metabolism*, 37(4), 338-345.
- Harris, K., Matthews, K., Sutton-Tyrrell, K., & Kuller, L. (2003). Associations between psychological traits and endothelial dysfunction in post-menopausal women. *Psychosomatic Medicine*, 65(3), 402-409.
- Hawkley, L., Masi, C., & Berry, J. (2006). Loneliness Is a Unique Predictor of Age-Related Differences in Systolic Blood Pressure. *Psychology and Aging*, 21(1), 152-164.
- Hecker, M., Chesney, M., Black, G., & Frautschi, N. (1988). Coronary-prone behaviors in the Western Collaborative Group Study. *Psychosomatic Medicine*, 50(2), 153-164.
- Hogan, B., & Linden, W. (2004). Anger Response Styles and Blood Pressure: At Least Don't Ruminate About It! *Annals of Behavioral Medicine*, 27(1), 38-49.
- Hotamisligil, G. (2006). Inflammation and metabolic disorders. *Nature*, 444(7121), 860-867.
- Inoue, N. (2014). Stress and Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 21(5), 391-401.
- Jeronimus, B., Riese, H., Sanderman, R., & Ormel, J. (2014). Mutual Reinforcement Between Neuroticism and Life Experiences: A Five-Wave, 16-Year Study to Test Reciprocal Causation. *Journal of Personality and Social Psychology*, 107(4), 751-764.
- Kannel, W., Brand, N., Skinner, J., Dawber, T., & McNamara, P. (1967). The relation of adiposity to blood pressure and development of hypertension. The Framingham study. *Annals of internal medicine*, 67(1), 48-59.
- Karasek, R., Baker, D., Marxer, F., Ahlbom, A., & Theorell, T. (1981). Job Decision Latitude, Job Demands, and Cardiovascular Disease: A Prospective Study of Swedish Men. *American Journal of Public Health*, 71(7), 694-705.

- Kawachi, I., Colditz, G., Ascherio, A., Rimm, E., Giovannucci, E., Stampfer, M., et al. (1996). A prospective study of social networks in relation to total mortality and cardiovascular disease in men in the USA. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 50(3), 245-251.
- Key, B., Campbell, T., Bacon, S., & Gerin, W. (2008). The influence of trait and state rumination on cardiovascular recovery from a negative emotional stressor. *Journal of Behavioral Medicine*, 31, 237-248.
- Khachigian, L., Anderson, K., Halnon, N., Gimbrone, M., Resnick, N., & Collins, T. (1997). Egr-1 is activated in endothelial cells exposed to fluid shear stress and interacts with a novel shear-stress-response element in the PDGF A-chain promoter. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 17(10), 2280-2286.
- Lakhani, S., Dilly, S., & Finalyson, C. (2009). *Basic Pathology*. London: Hodder Arnold.
- Landsbergis, P., Schnall, P., Pickering, T., Warren, K., & Schwartz, J. (2003). Lower socioeconomic status among men in relation to the association between job strain and blood pressure. *Scandinavian journal of work, environment & health*, 29(3), 206-215.
- LaRosa, J., Hunnigake, D., Bush, D., Criqui, M., Getz, G., Gotto, A., et al. (1990). The Cholesterol Facts: A Summary of the Evidence Relating Dietary Fats, Serum Cholesterol, and Coronary Heart Disease. *Circulation*, 81(5), 1721-1733.
- Levenstein, S., Smith, M., & Kaplan, G. (2001). Psychosocial Predictors of Hypertension in Men and Women. *Archives of Internal Medicine*, 161(10), 1341-1346.
- Libby, P. (2003). Vascular biology of atherosclerosis: overview and state of the art. *The American Journal of Cardiology*, 91(3A), 3-6.
- Licht, C., Vreeburg, S., van Reedt Dortland, A., Giltay, E., Hoogendijk, W., DeRijk, R., et al. (2010). Increased Sympathetic and Decreased Parasympathetic Activity Rather Than Changes in Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Activity Is Associated with Metabolic Abnormalities. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 95(5), 2458-2466.
- Manolis, A., Poulimenos, L., Kallistratos, M., Gavras, I., & Gavras, H. (2014). Sympathetic Overactivity in Hypertension and Cardiovascular Disease. *Current Vascular Pharmacology*, 12, 4-15.
- Mayberry, R., Mili, F., & Ofili, E. (2000). Racial and ethnic differences in access to medical care. *Medical care research and review*, 57, 108-145.
- McAdams, D. (1992). The Five-Factor Model In Personality: A Critical Appraisal. *Journal of Personality*, 60(2), 329-362.
- McEwen, B., Biron, C., Brunson, K., Bulloch, K., Chambers, W., Dhabhar, F., et al. (1997). The role of adrenocorticoids as modulators of immune function in health and disease: neural, endocrine and immune interactions. *Brain research reviews*, 23(1-2), 79-133.
- Messerli, F., Sundgaard-Riise, K., Ventura, H., Dunn, F., Glade, L., & Frohlich, E. (1983). Essential hypertension in the elderly: haemodynamics, intravascular volume, plasma renin activity, and circulating catecholamine levels. *The Lancet*, 2(8357), 983-986.
- Miller, M., Stone, N., Ballantyne, C., Bittner, V., Criqui, M., Ginsberg, H., et al. (2011). Triglycerides and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 123, 2292-2333.
- Petersen, O. (2007). *Human Physiology*. Oxford: Blackwell Publishing.
- Ragland, D., & Brand, R. (1988). Type A behavior and mortality from coronary heart disease. *New England Journal of Medicine*, 318(2), 65-69.
- Ray, R., Gross, J., & Wilhelm, F. (2008). All in the Mind's Eye? Anger Rumination and Reappraisal. *Journal of personality and social psychology*, 94(1), 133-145.
- Reader, B., Jarrett, B., McKim, D., Wohleb, E., Godbout, J., & Sheridan, J. (2015). Peripheral and central effects of repeated social defeat stress: monocyte trafficking, microglial activation, and anxiety. *Neuroscience*, 289, 429-442.
- Rosenman, R., & Friedman, M. (1961). Association of specific behavior pattern in women with blood and cardiovascular findings. *Circulation*, 24, 1173-1184.
- Rosmond, R., & Björntorp, P. (2000). The hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity as a predictor of cardiovascular disease, type 2 diabetes and stroke. *Journal of Internal Medicine*, 247(2), 188-197.
- Rothmann, S., & Coetzer, E. (2003). The big five personality dimensions and job performance. *SA Journal of Industrial Psychology*, 29(1), 68-74.
- Schwartz, J., Pickering, T., & Landsbergis, P. (1996). Work-Related Stress and Blood Pressure: Current Theoretical Models and Considerations From a Behavioral Medicine Perspective. *Journal of Occupational Health Psychology*, 1(3), 287-310.
- Shekelle, R., Gale, M., & Norusis, M. (1985). Type A score (Jenkins Activity Survey) and risk of recurrent coronary heart disease in the Aspirin Myocardial Infarction Study. *The American Journal of Cardiology*, 56(4), 221-225.

- Siegler, I., Costa, P., Brummett, B., Helms, M., Barefoot, J., Williams, R., et al. (2003). Patterns of Change in Hostility from College to Midlife in the UNC Alumni Heart Study Predict High-Risk Status. *Psychosomatic Medicine*, 65, 738-745.
- Sies, H. (1997). Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Experimental Physiology*, 82(2), 291-295.
- Silverthorn, D. (2013). *Human Physiology*. Glenview: Pearson Education.
- Siperstein, M. (1966). Feedback control of mevalonate synthesis by dietary cholesterol. *Journal of Biological Chemistry*, 241(3), 602-609.
- Snyers, L., De Wit, L., & Content, J. (1990). Glucocorticoid up-regulation of high-affinity interleukin 6 receptors on human epithelial cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 87(7), 2838-2842.
- Sparrenberger, F., Cicheler, F., Ascoli, A., Fonseca, F., Weiss, G., Berwanger, O., et al. (2009). Does psychosocial stress cause hypertension? A systematic review of observational studies. *Journal of Human Hypertension*, 23, 12-19.
- Spruill, T. (2010). Chronic Psychosocial Stress and Hypertension. *Current Hypertension Reports*, 12(1), 10-16.
- Steffen, P., McNeilly, M., Anderson, N., & Sherwood, A. (2003). Effects of Perceived Racism and Anger Inhibition on Ambulatory Blood Pressure in African Americans. *Psychosomatic Medicine*, 65(5), 746-750.
- Steptoe, A., & Marmot, M. (2006). Psychosocial, Hemostatic, and Inflammatory Correlates of Delayed Poststress Blood Pressure Recovery. *Psychosomatic Medicine*, 68(4), 531-537.
- Talbott, S., & Kraemer, W. (2007). *The Cortisol Connection: Why Stress Makes You Fat and Ruins Your Health - And What You Can Do About It*. Alameda: Hunter House.
- Taylor, J., Maddox, R., & Wu, C. (2009). Genetic and Environmental Risks for High Blood Pressure Among African American Mothers and Daughters. *Biological Research for Nursing*, 11(1), 53-65.
- Tobe, S., Kiss, A., Sainsbury, S., Jesin, M., Geerts, R., & Baker, B. (2007). The Impact of Job Strain and Marital Cohesion on Ambulatory Blood Pressure During 1 Year: The Double Exposure Study. *American Journal of Hypertension*, 20(2), 148-153.
- Weisinger, R., Denton, D., McKinley, M., & Nelson, J. (1978). ACTH Induced Sodium Appetite in the Rat. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, 8(4), 339-342.
- Whitworth, J., Brown, M., Kelly, J., & Williamson, P. (1995). Mechanisms of cortisol-induced hypertension in humans. *Steroids*, 60(1), 76-80.
- Whitworth, J., Connell, J., Gordon, D., & Scoggins, B. (1988). Effects of indomethacin on steroid-induced changes in pressor responsiveness in man. *Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology*, 15(4), 305-310.
- Whitworth, J., Connell, J., Lever, A., & Fraser, R. (1986). Pressor responsiveness in steroid-induced hypertension in man. *Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology*, 13(4), 353-358.
- Whitworth, J., Williamson, P., Mangos, G., & Kelly, J. (2005). Cardiovascular consequences of cortisol excess. *Vascular Health and Risk Management*, 1(4), 291-299.
- Williams, D., & Collins, C. (2001). Racial residential segregation: a fundamental cause of racial disparities in health. *Public health reports*, 116(5), 404-416.
- Williams, D., & Mohammed, S. (2009). Discrimination and racial disparities in health: evidence and needed research. *Journal of Behavioral Medicine*, 32(1), 20-47.
- Williams, D., & Neighbors, H. (2001). Racism, Discrimination and Hypertension: Evidence and Needed Research. *Ethnicity & disease*, 11(4), 800-816.
- Williams, J., Kaplan, J., & Manuck, S. (1993). Effects of Psychosocial Stress on Endothelium-mediated Dilation of Atherosclerotic Arteries in Cynomolgus Monkeys. *The Journal of clinical investigation*, 92(4), 1819-1823.
- Williams, R., Barefoot, J., & Shekelle, R. (1985). The health consequences of hostility. *Anger and Hostility in Cardiovascular and Behavioral Disorders*, 173-185.
- World Heart Federation. (2015). *Cardiovascular disease risk factors*. Retrieved 18/06, 2015, from World Heart Federation: <http://www.world-heart-federation.org/cardiovascular-health/cardiovascular-disease-risk-factors/>