

Herz-Gehirn-Interaktionen

Kardiovaskuläre Gendermedizin: Wie interagieren Herz und Gehirn?

Isabelle Glarner^a, Noemi Sablonier^a, Susan Bengs^{a,b}, Caroline E. Gebhard^c, Nicola Lott^{a,b},
Cathérine Gebhard^{a,b,d}

^aKlinik für Nuklearmedizin, UniversitätsSpital Zürich; ^bCenter for Molecular Cardiology, Universität Zürich; ^cIntensivstation, Departement Akutmedizin, Universitätsspital Basel; ^dKlinik für Kardiologie, Inselspital Bern

Einleitung

Aktuell versterben in Europa jedes Jahr 2 Mio. Frauen (46% aller Todesfälle bei Frauen) und 1,76 Mio. Männer (39% aller Todesfälle bei Männern) an kardiovaskulären Erkrankungen [1]. In der Schweiz liegt der Anteil kardiovaskulärer Todesfälle mit 30,8% bei Frauen und 27,8% bei Männern etwas tiefer, jedoch ist auch hierzulande die kardiovaskuläre Sterblichkeit bei Frauen höher als bei Männern [2]. Auch wurde bei Männern in den letzten Jahrzehnten, bedingt durch medizinische Neuerungen, eine starke Abnahme der kardiovaskulären Sterberate beobachtet, wohingegen bei Frauen dieser Trend deutlich weniger ausgeprägt ist [1]. Besonders auffallend ist, dass sowohl in Europa als auch in den USA zunehmend jüngere, prämenopausale Frauen einen Herzinfarkt erleiden [3, 4]. Neueste Erkenntnisse deuten auf eine enge Wechselwirkung von Herz und Gehirn hin, die geschlechter-spezifisch ist. Hierfür sprechen eine stärkere emotionale Belastung von Frauen, die einen Herzinfarkt erlitten haben, als auch das häufigere Auftreten der sogenannten stressinduzierten (Takotsubo)-Kardiomyopathie bei Frauen [5, 6]. Des Weiteren gibt es deutliche Geschlechterunterschiede in Bezug auf primäre Hirnerkrankungen. So sind Frauen doppelt so häufig wie Männer von demenziellen Erkrankungen betroffen [7]. Auch erleiden sie im Vergleich zu gleichaltrigen Männern zwar seltener Schlaganfälle, erholen sich aber weniger gut davon [8]. Alarmierend ist, dass der Frauenanteil in Herz-Kreislauf-Studien im Durchschnitt nur 18–24% beträgt und die Bedeutung des Geschlechts bei Herz- und Gefässerkrankungen somit noch vielfach ignoriert wird [9].

Stress und Herzkrankheiten

Emotionale Belastung ist, besonders bei Frauen, ein bekannter Risikofaktor für Herz-Kreislauf-Erkrankungen, wird jedoch in der Praxis als solcher häufig ignoriert. Befragungen der schweizerischen Bevölkerung haben ergeben, dass sogenannte «nicht-traditionelle» Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen, hierunter

psychosoziale Belastungen, Stress und Schlafstörungen, in den letzten 15 Jahren bei Frauen deutlich zugenommen haben [10]. Ursächlich hierfür kommt die zunehmende Mehrfachbelastung von Frauen durch Familie, Haushalt und Beruf in Betracht. Zusätzlich scheint das weibliche kardiovaskuläre System sensibler auf Stress zu reagieren als das männliche, was sich beispielsweise anhand der Prävalenz des bereits erwähnten Takotsubo-Syndroms zeigt [6]. Ebenso reagieren herzkranken Frauen im Vergleich zu herzkranken Männern stärker mit einer Durchblutungsstörung des Herz-

Emotionale Belastung ist, besonders bei Frauen, ein bekannter Risikofaktor für Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

muskelns auf einen mentalen Stress-Stimulus, was wiederum prognostisch ungünstig ist [11]. Frauen leiden häufiger als Männer an psychischen Erkrankungen wie Angststörungen und Depressionen in Folge einer Herz-Kreislauf-Erkrankung und berichten häufiger über starke psychische Belastung und eingeschränkte Lebensqualität, was den neuro-kardialen Stresszyklus weiter unterhält [12]. Die Amygdala, das sogenannte «Angstzentrum» des Gehirns, steuert psychische und körperliche Reaktionen auf Stress und Emotionen. Das kann anhand der Stoffwechselaktivität der Amygdala gemessen werden, wobei eine erhöhte Stoffwechselaktivität in der Amygdala einen hohen Voraussagewert für spätere kardiovaskuläre Ereignisse beinhaltet [13]. In einer Studie konnten wir solch eine erhöhte Stoffwechselaktivität der Amygdala bei Frauen mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen nachweisen, jedoch nicht bei Männern [14]. Auch konnten wir feststellen, dass die Amygdala-Aktivität bei gesunden Männern mit dem Alter abnimmt, während sie bei Frauen persistierend hoch ist [15]. Letzteres könnte die erhöhte Prädisposition von Frauen gegenüber stress-induzierten Schäden am Herz-Kreislaufsystem erklären. Die genauen Mechanismen, welche die Herz-Gehirn-Interaktionen bei Männern und Frauen vermitteln, sind bislang noch ungeklärt und werden derzeit in weiteren Studien untersucht.

Pathophysiologie der Herz-Gehirn-Interaktionen

Die wichtigsten «Vermittler» zwischen Herz und Gehirn sind das autonome Nervensystem, das limbische Netzwerk sowie das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS), welches den Wasser- und Salzhaushalt sowie den Blutdruck reguliert [16]. Sowohl das Herz wie auch das Gehirn haben ein eigenes RAAS-System, das beispielsweise bei der Herzinsuffizienz chronisch aktiv ist [17]. Obwohl dieses Thema bislang unzureichend erforscht ist, lassen erste Daten vermuten, dass geschlechter-spezifische Unterschiede beim RAAS-System einen Einfluss auf die Wirksamkeit und Dosierung bestimmter Herzinsuffizienzmedikamente haben [18, 19]. Das autonome Nervensystem spielt bei der Regulation von Herzfrequenz, Herzmuskelkontraktilität und -durchblutung eine zentrale Rolle, sowohl in Ruhe als auch bei Belastungssituationen [20]. Die Amygdala steuert durch ihre efferenten Bahnen insbesondere den sympathischen Teil des Nervensystems, der die Organfunktion bei Stresssituationen reguliert. Eine zunehmende Anzahl von Studien zeigt, dass es auch in Bezug auf das vegetative Nervensystem deutliche Geschlechterunterschiede gibt. Zwar hat ein chronisch erhöhter Sympathotonus bei beiden Geschlechtern einen schädigenden Effekt, beispielsweise bei der Herzinsuffizienz, Frauen sind jedoch von Herzerkrankungen, die mit einem höheren Sympathotonus einhergehen, häufiger betroffen. Hierzu zählt die sogenannte koronare mikrovaskuläre Dysfunktion, eine Störung der Mikrozirkulation des Herzens, sowie das Takotsubo-Syndrom [21]. Letzteres betrifft am häufigsten postmenopausale Frauen und zeigt sich als eine schwere, vorübergehende Dysfunktion des linken Ventrikels, welche vor allem in Folge eines emotional stark belastendem Ereignisses auftritt [6]. Neben eines postmenopausal erhöhten Sympathotonus [22] scheinen eine erhöhte Amygdala-Aktivität [23], neuronale Netzwerke im limbischen System [24] sowie eine verminderte Gefässerweiterung durch das Sinken des Östrogenspiegels nach der Menopause eine Rolle bei der Genese des Takotsubo-Syndromes zu spielen [25]. Auch konnte bei Frauen bis zu neun Monate nach einem Herzinfarkt eine erhöhte Sympathikusaktivität nachgewiesen werden, was mit einer insgesamt schlechteren Prognose einherging [26]. Eine weitere Schlüsselrolle bei der Vermittlung von Herz-Gehirn-Interaktionen kommt dem Immunsystem zu. Nicht erst seit der COVID-19-Pandemie ist bekannt, dass es deutliche Geschlechterunterschiede bei Immuntworten gibt. Frauen profitieren bei vielen Infektionskrankheiten von einem «stärkeren» Immunsystem, leiden jedoch häufiger als Männer unter Autoimmu-

nerkrankungen [27]. Unser Forschungsteam konnte kürzlich zeigen, dass Frauen mit koronarer Herzerkrankung eine erhöhte Entzündungsaktivität im Blut oder Knochenmark aufweisen, was bei Männern nicht der Fall war [28]. Auch wurden in einer kürzlich publizierten Studie bei Frauen nach einem mentalem Stress-Stimulus erhöhte Entzündungswerte im Blut gemessen [29]. Da schon lange bekannt ist, dass die Entstehung von arteriosklerotischen Plaques durch einen pro-inflammatorischen Zustand gefördert wird, erstaunt es nicht, dass die Stress-bedingte Entzündungsreaktion bei Frauen in obiger Studie mit einem erhöhten Risiko für spätere kardiovaskuläre Ereignisse assoziiert war [29.] In Bezug auf Herz-Gehirn-Interaktionen haben wir bei herzkranken Frauen, jedoch nicht bei Männern, festgestellt, dass eine erhöhte Amygdala-Aktivität mit erhöhten Entzündungswerten im Blut und Knochenmark einhergeht [30]. Über welche spezifischen Mechanismen das Immunsystem die Herz-Gehirn-Interaktionen vermittelt, untersuchen wir derzeit in einer prospektiven Studie am Unispital Zürich an gesunden Proband:innen (Herz-Gehirn-Studie USZ).

Herz-Gehirn-Interaktionen bei primär neurologischen Erkrankungen

Schlaganfall

Mit zunehmendem Alter steigt das Risiko für einen Schlaganfall an, bei Frauen besonders nach Eintritt der Menopause. Letzteres kann teilweise durch den Verlust neuro- und gefäss-protektiver Östrogene erklärt werden [31]. Obwohl Frauen weniger oft als Männer einen ischämischen Schlaganfall erleiden, ist ihre Prognose schlechter [1]. Sowohl der ischämische Schlaganfall als auch die koronare Herzerkrankung lassen sich auf identische Risikofaktoren zurückführen. Hierbei tritt der ischämische Schlaganfall in etwa 20% der Fälle in Zusammenhang mit einer ischämischen Kardiomyopathie, einer Funktionsstörung des Herzens als Folge der koronaren Herzerkrankung, auf [32]. Auch erleiden Frauen öfters in Folge von Vorhofflimmern einen ischämischen Schlaganfall. Man vermutet, dass weniger strikte präventive Massnahmen bei Frauen, wie die Antikoagulation, hierbei eine Rolle spielen. Umgekehrt kommt es bei einem Schlaganfall häufig zu kardialen Manifestationen, die von unspezifischen EKG-Veränderungen über lebensbedrohliche Arrhythmien bis hin zu Myokardschäden, dem sogenannten «stroke-heart syndrome» reichen können [33]. In der Tat sind kardiale Komplikationen die zweithäufigste Todesursache nach einem Schlaganfall [34]. Aktuell geht man davon aus, dass Schlaganfälle spezifische Hirnareale beschädigen,

Die Abbildung zum Text finden Sie im Online-Appendix dieses Artikels. Dieser ist als separates Dokument verfügbar unter www.primary-hospital-care.ch.

die das zentrale autonome Nervensystem steuern und durch eine Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse oder inflammatorische Mechanismen Sekundärschäden am Herzen induzieren [35].

Depression

Erwachsene Frauen sind doppelt so häufig von Depressionen betroffen wie Männer, und Herz-Kreislauf-Erkrankungen treten bei Erwachsenen mit Depression drei Mal so häufig auf wie in der Allgemeinbevölkerung [36, 37]. Frauen sind auch nach einem Herzinfarkt häufiger von einer Depression betroffen als Männer [38]. Kardiovaskuläre Patient:innen mit Depression haben ein erhöhtes Sterblichkeitsrisiko, eine höhere Rehospitalisierungsrates sowie eine niedrigere Lebensqualität als Patient:innen ohne Depression [38]. Aus diesem Grund gilt in den europäischen Leitlinien die Depression als beeinflussbarer Risikofaktor bei Patient:innen mit koronarer Herzkrankheit [39]. Dementsprechend kann durch antidepressive Therapien die Prognose bei Patient:innen mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen verbessert werden [40]. Der Zusammenhang zwischen Herzerkrankungen und Depression ist durch eine Hyperaktivität der Amygdala [41], einen erhöhten Sympathotonus [42] sowie durch eine erhöhte inflammatorische Aktivität bei depressiven Patient:innen zu erklären [43]. Gerade bei Frauen scheint die anti-inflammatorische Wirkung der Östrogene schützend zu wirken und erklärt, weshalb Frauen besonders bei hormonellen Veränderungsphasen (Schwangerschaft, Menopause) ein erhöhtes Risiko haben, an einer Depression zu erkranken [44].

Demenz

Der Apolipoprotein E epsilon 4 (ApoE4)-Genotyp ist bislang der wichtigste genetische Risikofaktor für Alzheimer-Demenz und kommt bei beiden Geschlechtern

ungefähr gleich häufig vor. Jedoch ist das Risiko für die Entwicklung einer Alzheimererkrankung bei ApoE4-Trägerinnen zwischen 65 und 75 Jahren höher als bei männlichen Trägern, und Frauen sind von Demenz insgesamt doppelt so häufig betroffen wie Männer [45]. Kardiale Erkrankungen, wie eine chronische Herzinsuffizienz oder ein Myokardinfarkt, führen über eine regionale Minderdurchblutung des Gehirns und/oder eine erhöhte Entzündungsaktivität im Gehirn zu kognitiven Einschränkungen [46, 47]. Auch ist die Atherosklerose ein Risikofaktor für die Entstehung einer Demenz, wobei das Ausmass der beeinträchtigten Mikrozirkulation direkt mit dem funktionellen Defizit korreliert [48, 49]. Ein weiterer Risikofaktor für die Entstehung einer vaskulären oder Alzheimer-Demenz ist der Bluthochdruck [50]. Diesbezüglich konnte eine Studie zudem schlechtere kognitive Funktionen bei postmenopausalen Frauen mit erhöhten Blutdruckwerten im Vergleich zu Frauen mit normotensiven Blutdruckwerten zeigen, was wiederum den Wert einer regelmässigen Blutdruckkontrolle und Therapie bei Frauen mit Bluthochdruck verdeutlicht [51].

Die 10 wichtigsten Referenzen

- Vaccarino V, Sullivan S, Hammadah M, Wilmot K, Al Mheid I, Ramadan R, et al. Mental Stress-Induced-Myocardial Ischemia in Young Patients With Recent Myocardial Infarction: Sex Differences and Mechanisms. *Circulation*. 2018;137(8):794-805.
- Hänzel M, Steigmiller K, Luft AR, Gebhard C, Held U, Wegener S. Neurovascular disease in Switzerland: 10-year trends show non-traditional risk factors on the rise and higher exposure in women. *Eur J Neurol*. 2022.
- Tawakol A, Ishai A, Takx RA, Figueroa AL, Ali A, Kaiser Y, et al. Relation between resting amygdalar activity and cardiovascular events: a longitudinal and cohort study. *Lancet*. 2017;389(10071):834-45.
- Fiechter M, Roggo A, Burger IA, Bengs S, Treyer V, Becker A, et al. Association between resting amygdalar activity and abnormal cardiac function in women and men: a retrospective cohort study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20(6):625-32.
- Rossi A, Mikail N, Bengs S, Haider A, Treyer V, Buechel RR, et al. Heart-brain interactions in cardiac and brain diseases: why sex matters. *Eur Heart J*. 2022.
- Radfar A, Abohashem S, Osborne MT, Wang Y, Dar T, Hassan MZO, et al. Stress-associated neurobiological activity associates with the risk for and timing of subsequent Takotsubo syndrome. *Eur Heart J*. 2021;42(19):1898-908.
- Mauvais-Jarvis F, Bairey Merz N, Barnes PJ, Brinton RD, Carrero JJ, DeMeo DL, et al. Sex and gender: modifiers of health, disease, and medicine. *Lancet*. 2020;396(10250):565-82.
- Fiechter M, Haider A, Bengs S, Marędziak M, Burger IA, Roggo A, et al. Sex Differences in the Association between Inflammation and Ischemic Heart Disease. *Thromb Haemost*. 2019;119(9):1471-80.
- Sullivan S, Young A, Hammadah M, Lima BB, Levantsevych O, Ko YA, et al. Sex differences in the inflammatory response to stress and risk of adverse cardiovascular outcomes among patients with coronary heart disease. *Brain Behav Immun*. 2020;90:294-302.
- Fiechter M, Haider A, Bengs S, Marędziak M, Burger IA, Roggo A, et al. Sex-dependent association between inflammation, neural stress responses, and impaired myocardial function. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020;47(8):2010-5.
- Liberale L, Carbone F, Montecucco F, Gebhard C, Lüscher TF, Wegener S, et al. Ischemic stroke across sexes: what is the status quo? *Front Neuroendocrinol*. 2018.

Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter www.primary-hospital-care.ch.

Prof. Dr. med. Cathérine Gebhard
Klinik für Nuklearmedizin
UniversitätsSpital Zürich
Rämistrasse 100
CH-8091 Zürich
[catherine.gebhard\[at\]usz.ch](mailto:catherine.gebhard[at]usz.ch)

Take-home message

Die komplexe Beziehung zwischen Herz und Gehirn wird durch geschlechter-spezifische pathophysiologische Vorgänge geprägt und ist aktuell noch unzureichend erforscht.

Die unterschiedlichen Auswirkungen von psychischem Stress auf Frauen und Männer scheinen eine entscheidende Rolle einzunehmen.

Als vorherrschende bekannte Mechanismen sind systemische Entzündungskaskaden, neurohumorale Wechselwirkungen sowie weitläufige neuronale Einflüsse zu nennen.

Die Gendermedizin und insbesondere neurokardiologische Forschungsansätze werden in Zukunft von Bedeutung sein, um die genannten Prozesse im Detail zu verstehen und die daraus gewonnenen Erkenntnisse zur Risikostratifizierung schliesslich als Ansatz für pharmakologische oder verhaltenstherapeutische Behandlungsstrategien zu nutzen.