

**12**



# 12 |

## Summary

The present thesis is a first attempt to map the problem of non cardiac chest pain (NCCP) in daily cardiac practice from the point of view of a cardiologist. Studies were done to assess the incidence and the value of diagnostic tools, others to find possible biological indicators. The thesis is therefore divided into three parts, each consisting of three chapters:

Part A discusses general issues on panic disorder, NCCP and cardiology. Part B focusses on diagnostic issues, and Part C is dedicated to some biological issues.

The introduction (prologue) gives a more elaborate outline of the contents of the thesis, whereas the epilogue puts the findings of the presented studies into perspective, stressing the magnitude of the problem and its consequences.

## PART A | *General issues*

### Chapter 2

Chapter 2 presents a review of literature on the subject of NCCP and the role of psychiatry. As early as 1871, the 'Irritable Heart syndrome' was introduced. This was one in a long list of names for patients suffering from chest pain without a clear cause. Terms as 'folle cardiaque' suggested an early link between cardiology and psychiatry. Panic disorder (PD) driven chest pain is a major challenge for the cardiologist, as well as the psychiatrist. Unfortunately however, a large group of clinicians is not aware of the fact that affective disorders such as PD and depression can present mainly with somatic complaints and may lead to cardiac morbidity and even increased mortality. Moreover, patients are often not reassured by the fact that the cardiologist did not find any cardiac abnormality. They keep coming back and their health care consumption is high with a worsened quality of life. The economic impact of these complaints is also underestimated.

### Chapter 3

To evaluate the magnitude of the problem in a Dutch First Heart Aid (FHA), we performed a pilot study. During 3 months, we studied all patients presenting to the FHA but not admitted to the hospital. All these patients received a Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). When patients scored above the cut-off value of 8 on either subscale (anxiety or depression), their presentation to the FHA was checked. If they presented with chest pain or palpitations and their dismissal diagnosis was 'non cardiac chest pain' or 'no cardiac abnormality', patients were invited for a structured psychiatric interview. Of this latter group, 83% was diagnosed with PD and/or depression. In the FHA the recognition of psychiatric symptoms was very low: in 13% of the cases the attending FHA physician diagnosed 'hyperventilation'. However, probably due to the fact that the cardiologists were aware of the study, the score of 13% recognition was higher than the 2% known from the literature. These findings prompted a larger study, to establish diagnostic methods to recognize this specific patient population.

### Chapter 4

The increasing awareness of psychopathology in other cardiac populations was reason to focus on patients with an Implantable Cardioverter Defibrillator (ICD). Chapter 4 describes a pilot study in which we treated 5 patients with frequent ICD shocks and suffering from PD, depression or agoraphobia, with paroxetine and a behaviour program. We evaluated their heart rhythm with frequent 24-hour registrations. Patients not only improved markedly on psychological and psychiatric complaints, but also the number of ventricular arrhythmias decreased without changing their cardiac medication. After a follow up period of 6 months, in 4 out of 5 patients no ICD-event was registered. These findings support the clinical experience that increased sympathetic drive may promote the occurrence of severe arrhythmias. Treatment of anxiety and depression led to an improvement in arrhythmias in this specific (small) group.

## PART B | *Diagnostic issues*

### Chapter 5

The search for an easy diagnostic instrument for daily cardiological practice focussed primarily on the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). We performed a study to evaluate the validity of HADS in a population with cardiac complaints. We concluded that

it is an easily applicable and reliable instrument. When used as screening instrument, a score  $>8$  on the anxiety subscale has a sensitivity of 88% and a specificity of 64%. For the depression subscale, the cut-off value of  $>4$  leads to a sensitivity of 88% and specificity of 57%.

This implies that the HADS is a sensitive screening instrument for patients with NCCP. Application of the HADS in daily cardiological practice, both in FHA settings and outpatient or clinical settings, could lead to a much more adequate referral to a psychiatry outpatient clinic or psychiatric consultation.

## Chapter 6

In order to assess the vulnerability for psychopathology in our population, we studied the prevalence of Type D personality. Type D personality is characterized by negative affect and social inhibition. Knowing that Type D personality worsens cardiac prognosis, our interest arose in its role in patients presenting with NCCP or palpitations. We examined whether cardiac history or Type D personality is independently associated with PD and/or depression driven NCCP. In the HADS positive group (patients scoring  $\geq 8$ ) (N=304), 89% had a diagnosis of PD and/or depression and 49% had a Type D personality. In the HADS negative group (N=106), only 8% had PD and/or depression and 7% had a Type D personality ( $p < 0,0001$ ). Younger age, male sex and Type D personality were independently associated with increased risk of single or multiple psychiatric diagnoses. Previous cardiac history, however, was not associated with psychiatric diagnosis.

## Chapter 7

In chapter 7 we studied the value of the 35% CO<sub>2</sub> challenge test. In psychiatry, this is a well-known and validated test to help diagnose PD. However, no data were known on patients presenting with panic disorder driven NCCP.

We studied the CO<sub>2</sub> challenge test as a diagnostic instrument in 30 patients with NCCP scoring  $\geq 8$  on both anxiety or depression subscale of the 14-items HADS and subsequently diagnosed with PD and/or depression, and in 24 patients scoring  $< 8$  without a psychiatric diagnosis. The specificity of the CO<sub>2</sub> challenge test was 87,5% and the sensitivity 63,3%. The positive predictive value was 79,2% and the negative predictive value was 66,3%. There were no clinically relevant or significant electrocardiographic changes during the CO<sub>2</sub> challenge. It was concluded that the CO<sub>2</sub> challenge test triggers NCCP specifically in patients presenting with NCCP and diagnosed with PD and/or depression. The test is safe and easy to administer and should follow the HADS screening. Moreover, it appeared

to be a useful instrument for the cardiologist as well as the patient to overcome any possible hesitations on the non cardiac cause of the complaints.

## PART C | *Biological issues*

### Chapter 8

This chapter covers an early study on blood platelet function in 12 patients with and 12 patients without a depressive disorder after their first myocardial infarction (MI). Patients were matched for age, gender and size of MI. Blood platelet function was evaluated using Beta-thromboglobulin ( $\beta$ -TG) and Platelet Factor 4 (PF4). These substances are released by blood platelets once activated. It was found that PF4 was increased in the depressed group.  $\beta$ -TG was also increased but not statistically significant compared to the non-depressed patients.

### Chapter 9

Do blood platelets also play a role in PD and/or depression driven NCCP? In order to answer that question we studied  $\beta$ -TG, PF4, sCD40L and serotonin.

Anxiety and depression are prognostic indicators for increased morbidity and mortality in cardiac patients. The link between this could be blood platelets. Activated blood platelets release several substances such as  $\beta$ -TG, PF4, sCD40L and serotonin. Increased levels of serotonin are associated with coronary artery disease (CAD) and occurrence of cardiac events. Serotonin metabolism is one of the key factors in the pathophysiology of depression and anxiety. We hypothesized that (i) PF4,  $\beta$ -TG and sCD40L are higher in patients and that (ii) 5HT levels are not different between controls and patients. Patients with NCCP diagnosed with PD and/or depression (n=49) were compared with a control population consisting of subjects with NCCP without a psychiatric diagnosis (n=18). There were no statistically significant differences between both groups as far as  $\beta$ -TG, PF4, serotonin, and sCD40L is concerned. It was concluded that blood platelets do not seem to play a major role in PD and/or depression driven NCCP.

### Chapter 10

Anxiety has been proven to be an independent risk factor for cardiovascular death, especially sudden cardiac death. A decrease in omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA's) has been associated with cardiac mortality and affective dysregulation. Therefore, one of

the mechanisms of PD related mortality-increase might be a change in PUFA levels. We hypothesised that omega 3 PUFA levels are decreased and omega 6 PUFA levels are increased in patients with PD and/or depression driven NCCP.

PUFA status was measured in phospholipids of twenty patients with NCCP without a psychiatric diagnosis and of 54 patients suffering from PD and/or depression driven NCCP. The hypothesis was confirmed: we found decreased levels of omega 3 PUFA's, while omega 6, omega 6/3 ratios and AA/EPA ratio were increased in the patient group. It was concluded that NCCP patients, suffering from PD and/or depression, have lower omega 3 PUFA levels and elevated omega 6 PUFA levels. These findings may play a role in the relationship between anxiety and sudden cardiac death.

## EPILOGUE

### Chapter 11

The epilogue summarizes the main conclusions of this thesis. An attempt is made to implement the findings of this thesis into a practical flow chart for the cardiologist. Also a model on the pathophysiology between increased morbidity and mortality is presented. Finally, 5 questions are suggested to be used in daily practice to help the cardiologist to identify this specific (and large!) group of patients.



**13**



# 13 |

## Samenvatting

Dit proefschrift is een eerste internationale poging om het probleem van niet-cardiale pijn op de borst (non cardiac chest pain, NCCP) in de dagelijkse cardiologische praktijk in kaart te brengen vanuit het oogpunt van een cardioloog. De beschreven studies werden gedaan om het vóórkomen van het probleem nader te bestuderen, de waarde van diagnostische hulpmiddelen te onderzoeken en biologische stoffen te vinden die mogelijk een rol spelen in de relatie tussen hartklachten en psychiatrische klachten. Derhalve is dit proefschrift verdeeld in 3 delen, elk bestaande uit 3 hoofdstukken:

Deel A beschrijft in het algemeen paniekstoornis, niet-cardiale pijn op de borst en de relatie met cardiologie. Deel B richt zich met name op diagnostische instrumenten, en deel C is gewijd aan biologische onderwerpen. De introductie (prologue) die hieraan vooraf gaat, geeft meer uitleg over de onderwerpen van het proefschrift, terwijl de algemene discussie (epilogue) de bevindingen van het proefschrift in een breder perspectief plaatst.

## DEEL A | *Algemene aspecten*

### Hoofdstuk 2

Hoofdstuk 2 geeft een literatuuroverzicht van NCCP en de rol van de psychiatrie. Reeds in 1871 werd de term *Irritable Heart syndrome* geïntroduceerd. Dit was een van de eerste benamingen uit een lange reeks voor pijn op de borst zonder duidelijke (cardiale) oorzaak. Benamingen als *folie cardiaque* suggereerden al vroeg een verband tussen cardiologie en psychiatrie.

Pijn op de borst die veroorzaakt wordt door een Paniekstoornis (PS) is een grote uitdaging voor zowel de cardioloog als de psychiater. Helaas is een grote groep clinici niet op de hoogte van het feit dat affectieve stoornissen zoals een PS of depressie zich soms voor-

namelijk met lichamelijke klachten kunnen openbaren. Ook is het nog vrij onbekend dat depressie en PS tot een verhoogde kans op cardiale aandoeningen en sterfte kan leiden. Bovendien zijn de patiënten zelf vaak alles behalve gerustgesteld door de mededeling van de cardioloog dat er “met het hart niets aan de hand is”. Zij blijven klachten houden en dientengevolge naar het ziekenhuis terugkomen. Dit mondt uit in een hoge consumptie van gezondheidszorgvoorzieningen en een verminderde kwaliteit van leven. Ook de economische consequenties worden over het algemeen onderschat.

### Hoofdstuk 3

Om inzicht te krijgen in de omvang van het probleem op een Nederlandse Eerste Hart Hulp (EHH), is een proefstudie uitgevoerd. Gedurende 3 maanden werden alle patiënten gevolgd die zich op deze EHH meldden en niet in het ziekenhuis werden opgenomen. Al deze patiënten ontvingen een Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). Indien patiënten boven de grenswaarde van 8 scoorden op een van beide subschalen (angst en/of depressie), werden de gegevens van het EHH-bezoek onderzocht. Indien de aanmeldklacht ‘pijn op de borst’ of ‘hartkloppingen’ was, en de ontslagdiagnose ‘niet-cardiale pijn op de borst’ of ‘geen cardiale afwijkingen’, werden patiënten uitgenodigd voor een gestructureerd psychiatrisch interview. Van deze laatste groep bleek 83% de diagnose ‘paniekstoornis’ en/of ‘depressie’ te hebben.

De herkenning van psychiatrische symptomen op de EHH was erg laag: in slechts 13% van de gevallen was er door de dienstdoende arts ‘hyperventilatie’ gediagnosticeerd. Daar komt bij dat, waarschijnlijk door het feit dat men op de hoogte was van de lopende studie, het herkenningspercentage van 13% hoger was dan de 2% die uit de literatuur bekend is. Deze bevindingen hebben direct geleid tot een grotere studie, waarin diagnostische methoden getest konden worden om uiteindelijk deze specifieke patiëntenpopulatie te kunnen herkennen.

### Hoofdstuk 4

Het toenemende besef van psychopathologie bij andere cardiale populaties leidde tot gerichte interesse voor patiënten met een geïmplanteerde defibrillator (Implantable Cardioverter Defibrillator (ICD)). Hoofdstuk 4 beschrijft een proefstudie waarin we 5 patiënten met frequente ICD-shocks en PS en/of agorafobie alsmede depressie, behandelden met paroxetine en een gedragsprogramma. Tijdens de behandeling werd het hartritme geëvalueerd door middel van frequente 24-uurs-registraties. Patiënten bleken niet alleen psy-

chologisch en psychiatrisch flink te verbeteren, maar ook daalde het aantal kamerhartrit-mestoornissen, waardoor er minder shocks optraden; dit alles zonder de cardiale medicatie te veranderen. Na een follow-up-periode van 6 maanden, bleek er bij 4 van de 5 patiënten geen ICD-shock meer te zijn opgetreden. Deze bevindingen ondersteunen de klinische ervaring dat een toegenomen sympathicus-prikkeling het optreden van ernstige hartrit-mestoornissen mede beïnvloedt. In deze specifieke kleine groep leidde behandeling van angst en depressie tot een afname van hartrit-mestoornissen.

## DEEL B | Diagnostische aspecten

### Hoofdstuk 5

De zoektocht naar een makkelijk toepasbaar (psychiatrisch) diagnostisch instrument voor de dagelijkse cardiologische praktijk, richtte zich primair op de Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). Om de validiteit van de HADS te onderzoeken voerden wij een studie uit bij een populatie die zich meldde op de EHH met hartklachten. Wij konden concluderen dat de HADS een makkelijk toepasbaar en betrouwbaar instrument is bij deze specifieke groep. Indien gebruikt als screenings-instrument, heeft een score  $>8$  op de angst-subschaal een sensitiviteit van 88% en een specificiteit van 64%. Wat betreft de depressie-subschaal heeft een grenswaarde  $>4$  een sensitiviteit van 88% en een specificiteit van 57%.

Dit impliceert dat de HADS een gevoelig screenings-instrument is voor patiënten met niet-cardiale pijn op de borst. Toepassing van de HADS in de dagelijkse cardiologische praktijk, zowel op een EHH, in de kliniek als poliklinisch, kan leiden tot een meer adequaat verwijzingspatroon naar een polikliniek psychiatrie of consultatieve psychiatrie.

### Hoofdstuk 6

Om de kwetsbaarheid voor psychopathologie te achterhalen, hebben we gekeken naar de prevalentie van de Type D-persoonlijkheid binnen onze onderzoekspopulatie. Type D-persoonlijkheid wordt gekarakteriseerd door negatief affect en sociale inhibitie. In de literatuur is aangetoond dat Type D-persoonlijkheid de cardiale prognose verslechtert. Welke rol die Type D-persoonlijkheid speelt in patiënten die zich presenteren met NCCP of hartkloppingen was echter nog niet eerder onderzocht. Wij bekeken of een cardiale voorgeschiedenis of Type D-persoonlijkheid onafhankelijk geassocieerd is met PS- en/of depressie-gerelateerde NCCP. In de HADS-positieve groep (patiënten met een score  $\geq 8$  (N=304)),

had 39% de diagnose PS en/of depressie en 49% een Type D-persoonlijkheid. In de HADS-negatieve groep (N=106), had slechts 8% PS en/of depressie en 7% een Type D-persoonlijkheid ( $p < 0.0001$ ). Jongere leeftijd, mannelijk geslacht en Type D-persoonlijkheid waren onafhankelijk geassocieerd met een toegenomen risico op een enkele of dubbele psychiatrische diagnose. Het hebben van een cardiale voorgeschiedenis bleek niet geassocieerd te zijn met een psychiatrische diagnose.

## Hoofdstuk 7

In Hoofdstuk 7 is de diagnostische waarde van de 35%CO<sub>2</sub>-provocatietest beschreven. In de (experimentele) psychiatrie is dit een bekende en goed gevalideerde test om PS te diagnosticeren. Er zijn echter geen data bekend bij patiënten met PS-gerelateerde NCCP.

Wij bestudeerden de CO<sub>2</sub>-provocatietest als diagnostisch instrument bij 30 patiënten met NCCP die een score hadden van  $\geq 8$  op de angst- danwel depressie-subschaal van de HADS (14-items) en vervolgens waren gediagnosticeerd met PS en/of depressie, alsmede bij 24 patiënten die  $< 8$  scoorden zonder psychiatrische diagnose. De specificiteit van de CO<sub>2</sub>-provocatietest was 87,5% en de sensitiviteit 63,3%. De positief voorspellende waarde bedroeg 79,2%, de negatief voorspellende waarde 66,3%. Er traden geen klinisch relevante of significante electrocardiografische veranderingen op tijdens de CO<sub>2</sub>-test.

Wij concludeerden dat de 35%CO<sub>2</sub>-provocatietest NCCP kan uitlokken in deze specifieke patiëntengroep. De test is veilig en makkelijk toepasbaar, en zou derhalve gebruikt moeten worden als aanvulling op de HADS-screening. Bovendien lijkt het een bruikbaar instrument te zijn voor zowel de cardioloog als de patiënt om twijfels over de niet-cardiale oorzaak van de pijn op de borst weg te nemen.

## DEEL C | *Biologische aspecten*

### Hoofdstuk 8

Dit hoofdstuk beschrijft een eerdere studie naar bloedplaatjesfunctie bij 12 patiënten met en 12 patiënten zonder depressie na een eerste hartinfarct. Patiënten waren 'gematched' wat betreft leeftijd, geslacht en grootte van het hartinfarct. De bloedplaatjesfunctie werd geëvalueerd door te kijken naar Beta-thromboglobulin ( $\beta$ -TG) en Platelet Factor 4 (PF4). Deze stoffen komen vrij uit geactiveerde bloedplaatjes. Wij vonden dat PF4 toegenomen is in de depressieve groep.  $\beta$ -TG was ook verhoogd ten opzichte van de niet-depressieve groep, maar niet statistisch significant.

## Hoofdstuk 9

Spelen bloedplaatjes ook een rol in PS- en/of depressiegerelateerde NCCP? Om deze vraag te beantwoorden onderzochten we  $\beta$ -TG, PF4, sCD40L en serotonine (5HT) in de NCCP groep.

Angst en depressie zijn prognostische indicatoren voor toegenomen morbiditeit en mortaliteit bij hartpatiënten. Bloedplaatjes zouden hierin de verbindende factor kunnen zijn. Bij activatie van bloedplaatjes komen diverse stoffen vrij, waaronder  $\beta$ -TG, PF4, sCD40L en serotonine. Een verhoogd serotonineniveau is geassocieerd met coronarialijden en het optreden van cardiale gebeurtenissen. Serotonine-metabolisme is een van de belangrijkste factoren in de pathofysiologie van depressie en angst. Onze hypothese was (i) PF4,  $\beta$ -TG en sCD40L zijn verhoogd bij patiënten en (ii) de 5HT-waarde verschilt niet tussen patiënten en controles. Patiënten met NCCP en PS en/of depressie (n=49) werden vergeleken met een controle groep bestaande uit patiënten met NCCP zonder een psychiatrische diagnose (n=18). Tussen beide groepen bleken er geen statistisch significante verschillen te zijn wat betreft  $\beta$ -TG, PF4, serotonine, alsmede sCD40L. Wij concludeerden derhalve dat bloedplaatjes geen belangrijke rol lijken te spelen bij PS- en/of depressiegerelateerde NCCP.

## Hoofdstuk 10

Angst is een bewezen onafhankelijke risicofactor voor cardiovasculaire dood, met name plotse hartdood. Een afgenomen hoeveelheid omega-3 vetzuren (polyunsaturated fatty acids (PUFA's)) is geassocieerd met cardiale mortaliteit, alsmede affectieve disregulatie. Derhalve zou een van de mogelijke mechanismen van PS-gerelateerde mortaliteit een verandering in PUFA's kunnen zijn. Onze hypothese was dat omega-3 PUFA's verlaagd zijn en omega-6 PUFA's verhoogd bij patiënten met PS- en/of depressiegerelateerde NCCP.

Bij twintig patiënten met NCCP zonder psychiatrische diagnose en 54 patiënten met PS- en/of depressiegerelateerde NCCP werd de PUFA-status gemeten in fosfolipiden. Onze hypothese werd bevestigd: de omega-3 PUFA's waren verlaagd, terwijl omega-6, omega-6/3 ratio's en de AA/EPA-ratio verhoogd waren in de patiëntengroep. De conclusie was dat NCCP-patiënten met PS en/of depressie, lagere omega-3 PUFA's hebben en verhoogde omega-6 PUFA's. Deze bevindingen kunnen een rol spelen in de relatie tussen angst en plotse hartdood, die echter in ons huidige onderzoek nog niet bestudeerd zijn.

## EPILOOG

### **Hoofdstuk 11**

De epiloog vat de belangrijkste conclusies van dit proefschrift samen. Er wordt een poging gedaan om alle bevindingen te implementeren in een praktisch stroomschema dat door de cardioloog gebruikt kan worden. Ook wordt er een model getoond betreffende de pathofysiologische links tussen angst, depressie en de toegenomen (cardiale) morbiditeit en mortaliteit. Tot slot worden er 5 vragen voorgesteld die de cardioloog kan gebruiken in de dagelijkse praktijk als hulp bij het identificeren van deze specifieke (en grote!) groep patiënten.