

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Fakultät für Medizin

**Zusammenhänge zwischen inflammativen Parametern und Ausprägung psychosozialer Charakteristika bei depressiven KHK-Patienten**

Katharina Franz

Vollständiger Abdruck der von der  
Fakultät für Medizin  
der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines  
*Doktors der Medizin*  
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender:

Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfende der Dissertation:

1. Priv. Doz. Dr. Joram Ronel

2. Prof. Dr. Martin Halle

Die Dissertation wurde am 03.11.2020 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 09.06.2021 angenommen.

Für meine Eltern, Andrea und Andreas

*Man sieht nur mit dem Herzen gut.  
Das Wesentliche ist für die Augen  
unsichtbar.*  
Antoine de Saint-Exupéry, 1943

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>6</b>
<b>1. Theorie</b>	<b>8</b>
1.1 Das Konzept der „Psycho-Kardio-Immunologie“	8
1.2 Koronare Herzkrankheit	11
1.2.1 Definition, klinische Manifestation und epidemiologische Bedeutung	11
1.2.2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren	11
1.2.2.1 Alters- und Geschlechtseffekte	11
1.2.2.2 Klassische Risikofaktoren	12
1.2.2.3 Psychosoziale Einflussfaktoren	15
1.2.2.4 Inflammative Biomarker und deren klinische Relevanz	18
1.2.3 Die Atherosklerose der Koronararterien – Ein entzündlicher Prozess	20
1.3 Depression	22
1.3.1 Epidemiologie, Definition und physische Komorbiditäten	22
1.3.2 Multifaktorielle Entstehungstheorien	23
1.3.2.1 Genetische Vulnerabilität	24
1.3.2.2 Distress: Zentralnervöse und neuroendokrine Auswirkungen	24
1.3.2.3 Psychoneuroimmunologie	26
1.3.2.3.1 Der Ansatz einer inflammativen Pathogenese und dessen klinische Relevanz	26
1.3.2.3.2 Die Zytokinhypothese	28
1.4 Immunologie	31
1.4.1 Grundlagen – Das angeborene und das erworbene Immunsystem	31
1.4.2 Inflammationsvariablen	31
1.4.2.1 Interleukin-6	32
1.4.2.1.1 Physiologie und klinische Relevanz	32
1.4.2.1.2 Kardioimmunologische Zusammenhänge	32
1.4.2.1.3 Psychoimmunologische Zusammenhänge	33
1.4.2.3 Interleukin-8	33
1.4.2.3.1 Physiologie und klinische Relevanz	33
1.4.2.3.2 Kardioimmunologische Zusammenhänge	33
1.4.2.3.3 Psychoimmunologische Zusammenhänge	34
1.4.2.4 Interleukin-10	34
1.4.2.4.1 Physiologie und klinische Relevanz	34
1.4.2.4.2 Kardioimmunologische Zusammenhänge	35
1.4.2.4.3 Psychoimmunologische Zusammenhänge	35

1.4.2.5 Tumor-Nekrose-Faktor-Alpha	35
1.4.2.5.1 Physiologie und klinische Relevanz	35
1.4.2.5.2 Kardioimmunologische Zusammenhänge	36
1.4.2.5.3 Psychoimmunologische Zusammenhänge	36
1.4.2.6 Das C-reaktive Protein	37
1.4.2.6.1 Physiologie und klinische Relevanz	37
1.4.2.6.2 Kardioimmunologische Zusammenhänge	37
1.4.2.6.3 Psychoimmunologische Zusammenhänge	38
<b>2. Rationale und Zielsetzung</b>	<b>39</b>
<b>3. Methodik und Material</b>	<b>42</b>
3.1 <i>Genehmigung der Studie</i>	42
3.2 <i>Studienaufbau</i>	43
3.2.1 Die SPIRR-CAD Untersuchung	43
3.2.2 „SPIRR-CAD Inflammation“	43
3.3 <i>Rekrutierung der Studienteilnehmer</i>	45
3.4 <i>Studiendurchführung</i>	46
3.4.1 Probengewinnung und -verarbeitung	46
3.4.2 Laboranalyse und immunologische Verfahren	46
3.4.3 Datenverarbeitung und verwendete Software	48
3.4.4 Fragebögen und Scoringsysteme	48
3.4.4.1 Geschlechts- und Alterseffekte	49
3.4.4.2 Psychometrische Instrumente	49
3.4.4.2.1 Hamilton Depression Scale	49
3.4.4.2.2 Type-D Scale (-14 Items)	50
3.4.4.2.3 Maastricht Questionnaire	51
3.4.4.3 Kardiologische Faktoren	51
3.4.4.3.1 NYHA-Klassen	52
3.4.4.3.2 Klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren	52
3.5 <i>Statistische Methoden</i>	53
<b>4. Ergebnisse</b>	<b>54</b>
4.1 <i>Stichprobenbeschreibung</i>	54
4.1.1 Soziodemographische Daten	54
4.1.2 Verteilung der psychopathologischen Variablen	55
4.1.3 Verteilung der kardiovaskulären Faktoren	55
4.1.4 Verteilung der Inflammationsparameter	56
4.1.5 Verteilung des „inflammatorischen Belastungsscores“	57

4.2 Hypothesengeleitete Analysen	58
4.2.1 Alters- und Geschlechtseffekte	58
4.2.2 Psychoimmunologische Hypothesen	61
4.2.3 Kardioimmunologische Hypothesen	65
<b>5. Diskussion</b>	<b>77</b>
5.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse	77
5.2 Diskussion der Methoden	78
5.2.1 Laboranalytisches Vorgehen	78
5.2.2 Fragebögen und Scoringsysteme	81
5.3 Diskussion der Ergebnisse	85
5.3.1 Zusammenfassung	85
5.3.2 Hypothesengeleitete Diskussion	85
5.3.2.1 Alters- und Geschlechtseffekte	85
5.3.2.2 Psychoimmunologische Hypothesen	86
5.3.2.3 Kardioimmunologische Hypothesen	88
5.3.3 Ausblick	92
<b>6. Zusammenfassung</b>	<b>93</b>
<b>7. Literaturverzeichnis</b>	<b>95</b>
<b>8. Abbildungsverzeichnis</b>	<b>110</b>
<b>9. Tabellenverzeichnis</b>	<b>111</b>
<b>10. Anhang</b>	<b>112</b>
10.1 Flussdiagramm zum Studienablauf der SPIRR-CAD-Studie	112
10.2 Druckversion des HADS	113
10.3 Druckversion des HAMD	114
10.4 Druckversion des DS-14	116
10.5 Druckversion des MQ	117
10.6 Druckversion eines Ausschnittes der Anamnesedaten	118
<b>11. Danksagung</b>	<b>119</b>

## Abkürzungsverzeichnis

AHA	American Heart Association
BMI	Body Mass Index
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CD4	Cluster of Differentiation 4
CDC	Centers for Disease Control
CLIA	Chemilumineszenz-immunometrischer Assay
CRF	Case Report Form
CRH	Corticotropin Releasing Hormon
DS-14	Type-D Scale (-14 Items)
eNOS	Endotheliale Stickstoffmonoxid Synthase
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HAMD	Hamilton Depression Scale
HPA-axis	Hypothalamic Pituitary Adrenal axis
5-HIAA	5-hydroxyindoleacetic acid
HsCRP	Hochsensitives C-reaktives Protein
5-HT	5-Hydroxytryptamin
IFN- $\gamma$	Interferon-gamma
IL-1 $\beta$	Interleukin-1beta
IL-2	Interleukin-2
IL-4	Interleukin-4
IL-6	Interleukin-6
IL-8	Interleukin-8

IL-10	Interleukin-10
iNOS	Induzierbare Stickstoffmonoxid Synthase
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDL	Low Density Lipoprotein
LPS	Lipopolysaccharid
LVEF	Linksventrikuläre Ejektions Fraktion
MCP-1	Monocyte Chemoattractant Protein 1
MQ	Maastricht Questionnaire
NK	Natürliche Killerzelle
NYHA	New York Heart Association
PAMP	Pathogen Assoziierte Molekulare Muster
RKI	Robert Koch Institut
SD	Standard Deviation
SOP	Standard Operating Procedure
SPIRR-CAD	A Stepwise Psychotherapy Intervention for Reducing Risk in Coronary Artery Disease
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitor
T0b	Baseline Zeitpunkt
TNF $\alpha$	Tumor Nekrose Faktor alpha
TRYCAT	Tryptophan catabolite

# 1. Theorie

## 1.1 Das Konzept der „Psycho-Kardio-Immunologie“

Die meisten Todesfälle in der westlichen Welt sind kardiovaskulären Erkrankungen geschuldet (Lozano et al., 2012). Häufig finden sich neben einer genetischen Prädisposition und alters- sowie geschlechtsabhängigen Modulationen, auch Komorbiditäten physischer und psychischer Art. Psychische Begleiterkrankungen, insbesondere auch depressive Stimmungsveränderungen, werden dabei häufig übersehen (Bunz et al., 2015; Lichtman et al., 2008). Sie tragen nicht nur zur Entstehung sondern auch zur Progression und Aggravation von Herzerkrankungen bei und sind von hohen gesellschaftlichen Kosten begleitet (Albus et al., 2018; Frasure-Smith & Lespérance, 2006, 2010; Lichtman et al., 2008). Nationale und internationale Fachgesellschaften berücksichtigen diese zunehmend in ihren Leitlinien und Positionspapieren (Albus et al., 2018; Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, 2019; Piepoli et al., 2016; Ponikowski et al., 2016). Eine Erkrankung der Koronararterien geht beispielsweise in bis zu 50% der Fälle mit einer depressiven Stimmungslage einher (Agorastos, Lederbogen, & Otte, 2015; Ladwig et al., 2013; Whooley & Wong, 2013). Sie wird durch psychosoziale Faktoren (siehe unten) in Ausprägung, Verlauf und Prognose entscheidend beeinflusst.

Sowohl für die KHK wie auch chronisch emotionalen Stress, im Sinne einer depressiven Störung, konnten in den letzten Jahren zunehmend Befunde erhoben werden, welche inflammative Prozesse als ätiologisch relevant für die Pathogenese hypothetisieren (Cesari et al., 2003; Dunn, Swiergiel, & Beaurepaire, 2005; Hansson, 2005; Howren, Lamkin, & Suls, 2009; Ikonomidis, Stamatelopoulos, Lekakis, Vamvakou, & Kremastinos, 2008; Libby & Ridker, 2006; McNamara & Lotrich, 2012; Pearson et al., 2003; Rosenblat, Cha, Mansur, & McIntyre, 2014; Ross, 1999; Segerstrom & Miller, 2004; Wright, Strike, Brydon, & Steptoe, 2005). Inwieweit es in diesem Zusammenhang medierende Signalwege gibt, ist bislang jedoch nur unzureichend untersucht.

Die für diese Arbeit entwickelte und betrachtete „psycho-kardio-immunologische“ Perspektive, beschreibt eine Konzeptualisierung der Wechselwirkungen zwischen psychosozialen Einflüssen, inflammatorischer Belastung und koronarer Pathophysiologie. Das Schema lässt sich vereinfacht durch ein Dreiachsenmodell darstellen.

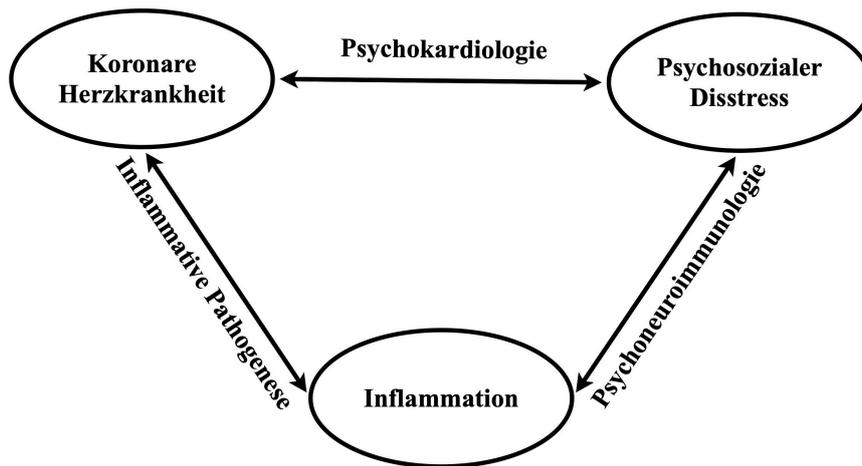


Abbildung 1: Das Konzept der „Psycho-Kardio-Immunologie“ im Dreiaachsenmodell

Die erste Achse veranschaulicht inflammatorische Vorgänge bei der Pathogenese der KHK, welche mit zunehmender Evidenz auch als Entzündungserkrankung der koronaren Gefäße diskutiert wird (vgl. Kapitel 1.2.3). Die zweite Achse des Modells repräsentiert das Gebiet der Psychokardiologie (Ladwig et al., 2013) und somit Zusammenhänge zwischen psychosozialen Stresszuständen und der koronaren Herzkrankheit (vgl. Kapitel 1.2.2.3). Die dritte Achse befasst sich mit der Beziehung zwischen psychosozialen Disstress und Inflammation, welche durch psychoneuroimmunologische Prozesse, insbesondere durch das autonome Nervensystem, die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse und die Beteiligung zirkulierender inflammatorischer Zytokine vermittelt wird (vgl. Kapitel 1.3.2.3).

Demnach wird in der vorliegenden Arbeit hypothetisch angenommen, dass inflammatorische Veränderungen als Brücke zwischen psychischem Stress und der Entstehung als auch dem Verlauf der KHK fungieren und folglich einen Mediator auf pathogenetischer Ebene darstellen. Soziodemographische Gegebenheiten wirken hierbei modulierend.

Auf den eben genannten Überlegungen beruhend, untersucht die vorliegende Studie anhand von fünf inflammatorischen Parametern die Ausprägung der Inflammationsantwort und deren mögliche Alteration durch psychosoziale Charakteristika und klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren bei depressiven Herzpatienten. Die fünf inflammatorischen Parameter spiegeln hierbei lediglich einen kleinen Teil der insgesamt komplexen Immunantwort wider. Es gibt weitere Studien mit anderen Parametern.

Im Folgenden werden die einzelnen Themen koronare Herzerkrankung, Depression und Immunologie unter Einbezug aktueller pathogenetischer Literatur beleuchtet und mitei-

inander in Bezug gesetzt. Es erfolgt weiterhin ein Einblick in die Physiologie der untersuchten Biomarker und eine kardioimmunologische sowie psychoimmunologische Einordnung vor dem Hintergrund der aktuellen Forschungslage.

## **1.2 Koronare Herzkrankheit**

### **1.2.1 Definition, klinische Manifestation und epidemiologische Bedeutung**

Herz-Kreislaufkrankungen gelten mit knapp 40% aller Sterbefälle als häufigste Todesursache Erwachsener in den Industrienationen. Sie verursachen nicht nur individuelle Krankheitsfolgen, sondern gehen mit hohen gesellschaftlichen Kosten einher (Robert-Koch-Institut, 2013). Eine herausragende Rolle spielt hierbei die koronare Herzkrankheit, die als klinisches Auftreten der Atherosklerose an den Herzkranzarterien definiert ist (Bundesärztekammer et al., 2019).

Als klinische Manifestationen gelten neben der Angina pectoris – welche zu einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität führen kann – schwerwiegende und für die hohe Todesursachenstatistik verantwortliche Komplikationen wie Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen, Myokardinfarkt und der plötzliche Herztod (Bundesärztekammer et al., 2019; Robert-Koch-Institut, 2014a).

Auch wenn seit einigen Jahrzehnten die Sterblichkeit an koronarer Herzkrankheit aufgrund eines verbesserten Gesundheitsverhaltens, fortschrittlicher diagnostischer Mittel und zukunftsweisender medizinischer Maßnahmen kontinuierlich abnimmt (Robert-Koch-Institut, 2013), ergeben sich vor allem mit zunehmenden Alter besorgniserregende KHK-Prävalenzraten. So lag die Lebenszeitprävalenz im Jahre 2012 in Deutschland für Frauen bei 6,8% und für Männer bei 9,8% (Robert-Koch-Institut, 2014a). Demnach kann die KHK als Volkskrankheit bezeichnet werden. Grundlegende Überlegungen zu Pathogenese, Ätiologie und modifizierenden Faktoren sind für eine erfolgreiche Präventionsarbeit, Diagnostik und Therapie unerlässlich.

### **1.2.2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren**

Die koronare Herzerkrankung wird neben den klassischen Risikofaktoren (vgl. Kapitel 1.2.2.1 und 1.2.2.2) von psychosozialen Gegebenheiten (vgl. Kapitel 1.2.2.3) und immunologischen Vorgängen (vgl. Kapitel 1.2.2.4) geprägt. Folglich ist es zur Erfassung eines möglichst vollständigen Krankheitskonzeptes wichtig die modulierenden Faktoren mit ihren pathogenetischen Auswirkungen zu betrachten.

#### ***1.2.2.1 Alters- und Geschlechtseffekte***

Bei den Morbiditäts- und Mortalitätsraten kardiovaskulärer Erkrankungen bestehen altersabhängige Geschlechtseffekte (Ladwig et al., 2013). Frauen zeigen einen um zehn Jahre späteren koronaren Krankheitsbeginn (Khot et al., 2003), weisen insgesamt jedoch

eine höhere Mortalitätsrate auf (Ladwig et al., 2013). Für Männer ist eine höhere Lebenszeitprävalenz nachgewiesen (Robert-Koch-Institut, 2014a). Ein hohes Lebensalter geht bei beiden Geschlechtern mit steigenden Prävalenzraten der KHK selbst und gleichfalls deren Risikofaktoren einher (Khot et al., 2003; Robert-Koch-Institut, 2014a).

Es bestehen weitere Geschlechtsunterschiede. Während die Stockholm Women's Heart Studie (Orth-Gomer et al., 2000) die Bedeutung partnerschaftlicher Probleme für die kardiovaskuläre Gesundheit von Frauen belegt, wurde bei Männern mehrfach eine Beziehung zu beruflichen Stressfaktoren nachgewiesen (Orth-Gomer et al., 2000; Schnall, Landsbergis, & Baker, 1994). Weiterhin werden die symptomatischen Beschwerden von den beiden Geschlechtern unterschiedlich wahrgenommen und geäußert, wodurch Frauen vermehrt eine psychologische beziehungsweise funktionelle Genese zugeschrieben wird (Ladwig et al., 2013).

Zusammenfassend lassen sich sowohl Alters- als auch Geschlechtseffekte in Bezug auf Erkrankungszeitpunkt, Krankheitsausprägung und Risikofaktoren sowie die Prognose der koronaren Herzkrankheit feststellen.

### ***1.2.2.2 Klassische Risikofaktoren***

Arterielle Hypertonie, Zucker- und Fettstoffwechselstörungen sowie Gesundheitsverhalten – Nikotinabusus, körperliche Inaktivität, Ernährungsgewohnheiten mit nachfolgenden Dyslipidämien und Adipositas – sind eng mit der koronaren Herzkrankheit assoziiert (Agorastos et al., 2015; Bundesärztekammer et al., 2019; Deuschle, Lederbogen, Borggrefe, & Ladwig, 2002; Khot et al., 2003; Penninx, Milanese, Lamers, & Vogelzangs, 2013; Robert-Koch-Institut, 2013, 2014a).

Eine Untersuchung zum Auftreten von klassischen Risikofaktoren bei koronar herzkranken Patienten ergab abhängig vom Geschlecht eine 80-90% Wahrscheinlichkeit, dass mindestens einer „der 4 klassischen Risikofaktoren“ – Nikotinabusus, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie oder arterieller Hypertonus – im koronar erkrankten Individuum vorliegt (Khot et al., 2003). Für KHK-Patienten gelten nach Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung strengere Normwerte bei der Einstellung des arteriellen Blutdruckes, der Lipidwerte sowie eine deutliche Empfehlung zum Nikotinverzicht und moderater körperlicher Aktivität (Bundesärztekammer et al., 2019; Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V., 2011; Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. & Deutsche Hochdruckliga e.V. DHL Deutsche Gesellschaft für Hypertonie und Prävention, 2013).

Im Folgenden soll in einem kurzen Exkurs aufgezeigt werden, dass nicht nur die KHK selbst, sondern auch die eben genannten kardiovaskulären Risikofaktoren inflammatorische Zusammenhänge (Elenkov, Iezzoni, Daly, Harris, & Chrousos, 2005; Hansson, 2005; Howren et al., 2009; Safranow et al., 2009) und psychosoziale Wechselwirkungen (Deuschle et al., 2002; Penninx et al., 2013) aufweisen.

Aus einer metaanalytischen Untersuchung unter Penninx und Kollegen (2013) ist bekannt, dass depressive Erkrankungen mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit zur Entwicklung und Verschlechterung von Diabetes mellitus, Hypertension und Adipositas einhergehen. Ein systematischer Review unter Sparrenberger und Kollegen (2009) bestätigte die Annahme, dass chronisch psychosozialer Stress mit maladaptiven Bewältigungsstrategien ursächlich für einen arteriellen Hypertonus sein kann. So kommt es durch Stress zu einer gesteigerten Aktivierung des sympathischen Nervensystems mit autonomen Funktionsstörungen der Blutdruckregulation (Deuschle et al., 2002). Angst und Depression gelten als Prädiktoren einer zukünftigen Hypertonie (Jonas, Franks, & Ingram, 1997; Ladwig et al., 2013).

Auch zwischen abnormen Cholesterinspiegeln und depressiven Störungen existieren bekannte Zusammenhänge, wobei die Kausalität der inversen Korrelation bislang noch nicht ausreichend geklärt werden konnte (Ladwig et al., 2013; Shin, Suls, & Martin, 2008).

Rauchen und depressive Symptome sind nachweislich miteinander assoziiert (Deuschle et al., 2002; Whooley & Wong, 2013). Beim Nikotinverzicht ist vor allem mentale Stärke von Bedeutung und kann bei gleichzeitig psychischer Erkrankung in einer erhöhten Rückfallgefahr resultieren. Besondere Präventionsstrategien sind hier von Nöten (Deuschle et al., 2002; Ladwig et al., 2013).

Eine Therapieadhärenz ist bei Diabetespatienten wichtig. Die täglichen Blutglukosekontrollen, die regelmäßige Einnahme von oralen Antidiabetikern oder die spritzentechnische Versorgung mit Insulin und das Bemessen der gegessenen Kohlenhydratanzahl unter Achtung von Diätempfehlungen sind nur einige Beispiele daraus. Diabetiker tragen im Vergleich zur Normalbevölkerung ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Depression und weisen bei komorbidem Vorliegen eine gesteigerte Mortalitätsrate auf (Deuschle et al., 2002; Ladwig et al., 2013; Ladwig, Emeny, Häfner, & Lacruz, 2011). Es kommt vermehrt zu metabolischen Entgleisungen sowie diabetischen Komplikationen (Deuschle et al., 2002) und damit einhergehender psychischer Belastung. Kardiovaskuläre Ursachen machen bei Diabetikern knapp 50% der Todesfälle aus (Israel & Lee-Barkey, 2016).

Depressive Individuen zeigen eine deutlich gesteigerte körperliche Inaktivität, welche die kardiovaskulären Mortalitätsraten – unter anderem durch Verschlechterung des körperlichen Status – stark beeinflusst (Win et al., 2011). Es besteht ein Zusammenhang zwischen körperlicher Inaktivität und zu hohem BMI, schlechter Glukosetoleranz, Dyslipidämien, und anderen klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren. Regelmäßige körperliche Betätigung aktiviert hingegen das körpereigene Belohnungssystem und schwächt die Effekte der depressiven Stimmungslage auf den Körper ab (Ladwig et al., 2011).

Die viszerale Adipositas ist nicht nur ein wichtiger kardiovaskulärer Aspekt, sondern auch mit depressiven Störungen in Verbindung zu bringen (Deuschle et al., 2002; Ladwig et al., 2013; Penninx et al., 2013). Ätiologisch werden gesteigerte Kortisolkonzentrationen angenommen (Deuschle et al., 2002). Diese führen zu einer Fettumverteilung mit viszeralen Adipozytenansammlungen und können wie unter Kapitel 1.3.2.3.2 erklärt durch erhöhte Konzentrationen proinflammatorischer Zytokine bedingt sein. So beschreiben Howren und Kollegen (2009) den BMI depressiver Patienten als IL-6-, CRP- und TNF $\alpha$ -Spiegel modulierenden Faktor. Die in adipösen Patienten übermäßig vorhandenen viszeralen Adipozyten sind endokrin aktiv (Penninx et al., 2013) und produzieren in zirkadianem Rhythmus IL-6 und TNF $\alpha$  (Elenkov et al., 2005). Dadurch werden Veränderungen des Lipidprofils und des Zuckerstoffwechsels sowie depressive Symptome gefördert (Ladwig et al., 2011). Safranow und Kollegen (2009) fanden ähnliche Ergebnisse zu TNF $\alpha$  und Diabetikern sowie dem metabolischen Syndrom. Eine hohe Zytokinproduktion im Fettgewebe von Patienten mit metabolischen Syndrom wurde auch durch Hansson (2005) beschrieben.

In einem Circulus vitiosus zwischen mentaler und physischer Gesundheit kann die Depression durch Antriebs- und Motivationslosigkeit einen Bewegungsmangel, ein negatives Selbstwertgefühl und eine reduzierte Diätcompliance auslösen, wodurch das vermehrt vorhandene Fettgewebe über inflammatorische Wege die depressive Symptomatik weiter anfeuert (Penninx et al., 2013).

Die Depression kann folglich mit Glukoseintoleranz, Insulinresistenz, Dyslipidämien und viszeralen Fettansammlungen einhergehen, die nachteilige Auswirkungen auf das kardi-ale System haben (Agorastos et al., 2015; Ladwig et al., 2011; Penninx et al., 2013). Nebenher fördert sie Verhaltensweisen wie körperliche Inaktivität, Nikotinabusus, ungesunde Ernährung und reduziert die Therapieadhärenz. Weiterhin ist in depressiven KHK-Patienten eine Erhöhung der Thrombozytenaggregation ermittelt worden, die inzwischen gut belegt ist (Ladwig et al., 2011).

Insgesamt gehen die klassischen Risikofaktoren mit deutlichen psychosozialen und inflammativen Wechselwirkungen einher und sind unter den koronaren Herzpatienten weit verbreitet.

### ***1.2.2.3 Psychosoziale Einflussfaktoren***

Die KHK wird von psychosozialen Stressoren beeinflusst (Bundesärztekammer et al., 2019; Deuschle et al., 2002; Dimsdale, 2008; Ladwig et al., 2013; Robert-Koch-Institut, 2014a; Rosengren et al., 2004; Rozanski, Blumenthal, Davidson, Saab, & Kubzansky, 2005). Psychosoziale Einflussfaktoren gehen nachweislich mit einer erhöhten kardiovaskulären Erkrankungswahrscheinlichkeit und einem ungünstigeren Verlauf nach Manifestation der kardialen Erkrankung einher (Ladwig et al., 2013). Die Nationale Versorgungs-Leitlinie zur chronischen KHK definiert die Verminderung von KHK-assoziierten psychischen Erkrankungen sogar zu einem eigenen Therapieziel (Bundesärztekammer et al., 2019). Die American Heart Association empfiehlt ein routinemäßiges Depressionsscreening bei KHK-Patienten (Whooley & Wong, 2013).

Psychischer Stress kann sowohl akut als auch chronisch auftreten und findet dabei stets eine subjektive Komponente (Dimsdale, 2008). Zu chronischen Stressfaktoren zählen negative Erlebnisse im Beruf, Unzufriedenheit in der partnerschaftlichen Beziehung, mangelnde soziale Unterstützung, ein niedriger sozioökonomischer Status und viele weitere (Agorastos et al., 2015). Die INTERHEART Studie (Rosengren et al., 2004) untersuchte knapp 25000 Probanden in 52 Ländern und fand länderübergreifend ein erhöhtes Myokardinfarkttrisiko in Folge von chronischen psychosozialen Stress. Eine psychische Komorbidität kann die Fähigkeiten reduzieren, Veränderungen im Gesundheitsstatus frühzeitig zu erkennen und dementsprechend zu agieren (Albus, Ladwig, & Herrmann-Lingen, 2014) sowie dazu beitragen, eine notwendige Therapiecompliance und Lifestyle-Änderung nicht einzuhalten (Frasure-Smith & Lespérance, 2010). Steptoe und Kollegen (2007) schlussfolgerten, dass psychosozialer Stress die Höhe frei zirkulierender inflammatorischer Biomarker beeinflusst und darüber mögliche Einflüsse auf chronisch entzündliche Erkrankungen wie die KHK mediiert.

Es bestehen bekannte Zusammenhänge zwischen KHK und beeinflussenden psychosozialen Stressfaktoren wie Depression, Typ-D-Persönlichkeit oder vitaler Erschöpfung (Ladwig et al., 2011). Hierzu entwickelte pathophysiologische Theorien gehen von einer Beteiligung des autonomen Nervensystems und endokriner sowie inflammatorischer Komponenten aus (Dimsdale, 2008; Jain, Mills, Känel, Hong, & Dimsdale, 2007; Rozanski et al., 2005).

Als exemplarisch gilt die Pathogenese der Depression (Rozanski et. al., 2005; vgl. Kapitel 1.3.2.3.2). Sie kann als ein Modell chronischer Stresserkrankungen gesehen werden (Deuschle et al., 2002). Hierbei ist die Verbindung zwischen Herzkrankheit und Depression bidirektional und es bestehen behaviorale und biologische Erklärungsansätze (Whooley & Wong, 2013). Depressive Störungen gelten erst seit kurzem als Risikofaktoren für die Genese und Progression einer koronaren Herzerkrankung (Agorastos et al., 2015; Deuschle et al., 2002; Frasure-Smith & Lespérance, 2010; Ladwig et al., 2011; Nicholson, Kuper, & Hemingway, 2006; Whooley & Wong, 2013). Es wird diskutiert, dass die Schwere einer depressiven Erkrankung dabei in einer Dosis-Wirkungsbeziehung mit der Prognose koronar herzkranker Patienten korreliert (Frasure-Smith & Lespérance, 2010). Als möglicher Wirkmechanismus werden den somatischen Symptomen einer Depression kardiotoxische Wirkungen zugeschrieben (Poole, Dickens, & Steptoe, 2011). Im Gegenschluss zeigen einzelne Studien dass eine antidepressive Therapie – beispielsweise durch eine gesteigerten Therapiecompliance – die Prognose der Herzerkrankung positiv modulieren kann (Agorastos et al., 2015; Albus et al., 2014). Insgesamt lässt sich die Häufigkeit des gleichzeitigen Auftretens der beiden Erkrankungen mit schwankenden Zahlen zwischen 10-50% angeben (Agorastos et al., 2015; Ladwig et al., 2013; Whooley & Wong, 2013). Damit ist die Depressionsprävalenz im KHK-Patientenkollektiv im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung deutlich gesteigert (Agorastos et al., 2015; Whooley & Wong, 2013). Zudem erfüllen 25-30% aller Patienten nach Herzinfarkt die Kriterien einer depressiven Störung (Fritzsche & Wetzels-Richter, 2016). Untersuchungen ergaben, dass nur bei jedem vierten Postmyokardpatienten eine begleitende Depression erkannt wird und nur jeder zweite davon eine adäquate antidepressive Therapie erhält (Kop & Ader, 2001). Der akute Myokardinfarkt und die Herzinsuffizienz zeigen beim Vorliegen einer komorbiden Depression erhöhte Morbiditäts- und Mortalitätsraten (Agorastos et al., 2015; Barth, Schumacher, & Herrmann-Lingen, 2004; Deuschle et al., 2002; Ladwig et al., 2011).

In viele Fällen – und anders als bei herzgesunden depressiven Patienten – wird die Kernsymptomatik des depressiven KHK-Erkrankten vermehrt von Erschöpfung mit begleitender Ineffektivität und Konzentrationsschwäche bei der Arbeit oder bei der Bewältigung alltäglicher Aufgaben geprägt. Auch der Körper scheint schneller ermüdet und in der Leistungs- sowie Regenerationsfähigkeit gedrosselt (Ladwig et al., 2011). Die Motivation zur Therapiecompliance und Änderung des gesundheitsschädlichen Lebensstils kann nur schwer aufgebracht werden (Deuschle et al., 2002).

Appels und Mulder (1989) definierten das klinische Bild der vitalen Erschöpfung als einen durch ungewöhnliche Müdigkeit, Gefühle der Niedergeschlagenheit und des Unterlegenseins sowie von gesteigerter Reizbarkeit geprägten mentalen Status. Sie setzten ihn in Assoziation zu den Manifestationsformen der KHK, wobei insbesondere zur instabilen Angina pectoris Zusammenhänge gefunden wurden. Die Symptome beginnen vermutlich 12 bis 15 Monate vor einem kardialen Ereignis und gelten als prädiktiv (Appels & Mulder, 1989). Möglicherweise können gleichzeitig depressive Symptome bestehen (Appels, Höppener, & Mulder, 1987). Die Autoren sahen die vitale Erschöpfung als einen die bereits bestehende körperliche und eventuell psychische Erkrankung verstärkenden, aber nicht auslösenden Faktor. Es gibt Hinweise dafür, dass die Pathogenese der vitalen Erschöpfung neben anderen Kriterien durch inflammatorische Vorgänge erklärt werden kann (Appels & Mulder, 1989; Herrmann-Lingen et al., 2005). Die Prävalenz der vitalen Erschöpfung bei kardiologischen Patienten wird von Kop und Kollegen (1999) zwischen 35 und 60% angegeben. Es bestehen weiterhin Assoziationen zur Typ-D-Persönlichkeit (Pedersen & Middel, 2001). Ferner zeigte eine Untersuchung von Appels und Mulder (1989) mit 3877 Patienten, über einen Zeitraum von gemittelt 4,2 Jahren, dass die Mortalität von Patienten mit vitaler Erschöpfung gesteigert ist.

Der von Denollet und Kollegen entwickelte Typ-D-Persönlichkeitstyp wird in der Literatur zunehmend als krankheitsrelevanter Faktor untersucht, in den letzten Jahren auch für KHK-Patienten (Denollet, 2005; Grande et al., 2004). Er umfasst erstens negative Affektivität – eine überdauernde Tendenz, negative Gefühle wie Depressivität, Ängstlichkeit und Reizbarkeit zu empfinden – und zweitens soziale Inhibition – intentionale Hemmung des Gefühlsausdrucks in sozialen, interpersonellen Situationen – in einem Individuum (Denollet, 2005; Grande et al., 2004; Ladwig et al., 2013; Ladwig et al., 2011). KHK-Patienten mit einem vorliegenden Typ-D-Persönlichkeitstyp zeigen höhere Mortalitätsraten als Nicht-Typ-D-Persönlichkeitstyp-Patienten (Pedersen et al., 2004). Knapp ein Viertel der Bevölkerung weist ein solches Persönlichkeitsprofil auf (Hausteiner et al., 2010). Das Typ-D-Muster gilt als psychosoziales Risikocluster bei KHK-Patienten und hat Einfluss auf deren Prognose (Grande et al., 2004; Hausteiner et al., 2010). Das „D“ steht hierbei für „distressed“. In mehreren Studien konnten für Typ-D-Persönlichkeitstyp-Patienten gleichzeitig erhöhte Werte für Depression, Angst und vitale Erschöpfung ermittelt werden (Denollet, Schiffer, & Spek, 2010; Grande et al., 2004). Der Typ-D-Persönlichkeitstyp gilt bei KHK-Patienten als Risikofaktor für die Entwicklung einer depressiven Störung und wird als Inhibitor für die Remission von depressiven Symptomen diskutiert (Denollet et al., 2010; Doyle, McGee, Delaney, Motterlini, & Conroy, 2011).

Während es sich bei der Depression um einen Risikofaktor für die Ätiologie und Progression der KHK handelt, gilt die Typ-D-Persönlichkeitsstruktur als chronischer Risikomarker. Die Depression stellt eine klinische psychische Störung dar, wohingegen der Typ-D-Persönlichkeitstyp eine spezifische Ausprägung von Persönlichkeitszügen beschreibt (Denollet et al., 2010). Eine Untersuchung mit körperlich gesunden Probanden zeigte, dass Individuen mit einer Typ-D-Persönlichkeitsstruktur signifikant weniger gesundheitsförderndes Verhalten aufzeigen (Williams et al., 2008). Dadurch kann es zu einer erhöhten Inzidenz klassischer Risikofaktoren kommen, woraus letztlich eine erhöhte KHK-Erkrankungswahrscheinlichkeit resultiert. Denollet und Kollegen (2003) fanden bei herzinsuffizienten Patienten Zusammenhänge zwischen Typ-D-Persönlichkeitsstrukturen und den Plasmaspiegeln proinflammatorischer Zytokine. Zudem wurden erhöhte Kortisolkonzentrationen und eine Dysfunktion der HPA-Achse beschrieben (Denollet et al., 2010). Es ergeben sich somit Zusammenhänge zwischen dem Typ-D-Persönlichkeitstyp und klassischen Risikofaktoren von kardiovaskulären Erkrankungen. Zudem sind entzündliche Wechselwirkungen beschrieben, welche am Beispiel der Depression unter dem Kapitel 1.3.2.3 genauer erörtert werden.

#### ***1.2.2.4 Inflammative Biomarker und deren klinische Relevanz***

Bei der Risikoklassifizierung der KHK rücken Überlegungen zu inflammatorischen Markern zunehmend in den Fokus der aktuellen Forschung (Gotsman et al., 2008; Ikonomidis et al., 2008). Sowohl die Manifestation, als auch die Progression und Komplikationen der Atherosklerose werden als eine entzündliche Reaktion auf eine vorausgegangene Verletzung der Gefäßstruktur diskutiert (Pearson et al., 2003; Ross, 1999). Es wird angenommen, dass in der Pathogenese der Atherosklerose inflammatorische Zytokine, andere bioaktive Moleküle und für Entzündungen typische Zellen involviert sind (Pearson et al., 2003). Sowohl das angeborene als auch das erworbene Immunsystem spielen hierbei eine bedeutende Rolle (Ikonomidis et al., 2008). Sie implizieren eine große Ähnlichkeit zu inflammatorischen Vorgängen in anderen chronisch-fibroproliferativen Erkrankungen (Ross, 1999). Folglich haben pro- und antiinflammatorische Zytokine, Akute-Phase-Proteine, Chemokine sowie Adhäsionsmoleküle einen entscheidenden Beitrag bei der Entstehung und Progression der KHK (Cesari et al., 2003; Gotsman et al., 2008; Hansson, 2005; Ikonomidis et al., 2008; Libby & Ridker, 2006; Pearson et al., 2003; Ross, 1999) und anderer arteriosklerotisch bedingter Erkrankungen (Tzoulaki et al., 2005). Wie bereits erwähnt, wird auch eine Assoziation klassischer kardiovaskulärer Risikofaktoren mit einer gesteigerten Inflammationsreaktion diskutiert (vgl. Kapitel 1.2.2.2).

Cesari und Kollegen (2003) stellten in ihrer Studie einen Zusammenhang zwischen der quantitativen Höhe von IL-6, TNF $\alpha$  und dem Auftreten sub- und klinisch relevanter Herzgefäßerkrankungen her. Gotsman und Kollegen (2008) schlussfolgerten, dass ein chronisch entzündlicher Prozess durch nachweisbar erhöhte zirkulierende proinflammatorische Zytokine und Akute-Phase-Proteine wie CRP gekennzeichnet ist. Sie untersuchten die Beziehung zwischen der quantitativen Höhe von entzündlichen Zytokinen – darunter CRP, TNF $\alpha$  und IL-6 – und dem Ausmaß sowie der Schwere der KHK, ermittelt während einer diagnostischen Koronarangiographie. Dabei wurden signifikante Zusammenhänge zwischen TNF $\alpha$ , IL-6 sowie deren kombinierte Betrachtung und der koronaren Krankheitsschwere – gemessen anhand der Anzahl und des Stenosierungsgrades der betroffenen Gefäße – nachgewiesen. IL-6 wurde in der „Edinburgh Artery Studie“ sogar als stärkster unabhängiger Prädiktor für peripher arterielle Erkrankungen und deren Progression deklariert (Tzoulaki et al., 2005).

Weitere Studien ergaben, dass einzelne Parameter und deren kombinierte Betrachtung – darunter CRP, TNF $\alpha$  und IL-6 – als eigenständige Prädiktoren für zukünftige kardiale Ereignisse gesehen werden können (Cesari et al., 2003; Hansson, 2005; Ikonomidis et al., 2008; Libby & Ridker, 2006; Pearson et al., 2003; Ross, 1999). Es wurde zudem gezeigt, dass gerade die gleichzeitige Betrachtung mehrerer Parameter – eventuell mit der Beschreibung eines „inflammatorischen Belastungsscores“, beziehungsweise eines „multi-marker approach“ – die Voraussagewahrscheinlichkeit kardialer Ereignisse erhöht (Cesari et al., 2003; Ikonomidis et al., 2008; Libby & Ridker, 2006). Somit werden Informationen über die einzelnen, nicht immer überlappenden Phasen der Atherosklerose erfasst und miteinander in Verbindung gesetzt (Ikonomidis et al., 2008).

Aus den bisher gemachten Erkenntnissen könnten sich wichtige Konsequenzen für die Risikoklassifizierung einer KHK in der Praxis ergeben (Libby & Ridker, 2006). Bisher haben Inflammationsmarker noch keinen klinischen Einsatz in der Primär- und Sekundärprävention (Cesari et al., 2003; Ikonomidis et al., 2008; Pearson et al., 2003). Eine mögliche derzeitige Verwendung in der klinischen Praxis wird kontrovers diskutiert (Pearson et al., 2003). Die Forschungsgruppe um Libby (2006) geht so weit, die Aufnahme einer hsCRP-Messung in die formale Definition des metabolischen Syndroms vorzuschlagen. Wohingegen die Arbeitsgruppe um Pearson (2003) das Potential in der Messung inflammatorischer Parameter – insbesondere hsCRP – in der Identifikation von Patienten sieht, bei denen eine weiterführende kardiale Diagnostik und Therapie überdacht werden sollte, außerdem zur Objektivierung notwendiger Lifestyle-Veränderungen sowie zur Überwachung und Compliancesteigerung von antiinflammatorischen Therapieansätzen.

### **1.2.3 Die Atherosklerose der Koronararterien – Ein entzündlicher Prozess**

In zahlreichen Studien ist nachgewiesen, dass inflammative Prozesse bei der Entstehung der Arteriosklerose eine Schlüsselrolle spielen (Cesari et al., 2003; Hansson, 2005; Ikonomidis et al., 2008; Libby & Ridker, 2006; Pearson et al., 2003; Ross, 1999). Eine ausführlichere Darstellung der Funktion der in dieser Studie untersuchten inflammativen Parameter ist dem Kapitel 1.4.2 zu entnehmen. Im Folgenden wird der Prozess der Plaquebildung beschrieben.

Die Atherosklerose ist die häufigste Unterform der Arteriosklerose, bei welcher es zu einer von der Genese unabhängigen Verhärtung der Arterienwand kommt. Bei der Atherosklerose ist die Intima von den entzündlichen Veränderungen betroffen. Als Prädispositionsstellen gelten Gefäßabschnitte mit hoher hämodynamischer Belastung. Die entzündliche Intimaveränderung hat Verhärtung, Elastizitätsverlust und eine Lumeneinengung des betroffenen Gefäßabschnittes zur Folge. Entsprechend kommt es durch eine Diskrepanz zwischen Sauerstoffangebot und -nachfrage zu einer Minderperfusion des nachgeschalteten Stromgebietes. Die Ischämie kann verschiedenste Organsysteme – darunter das Herz, Gehirn und Extremitäten – betreffen (Ross, 1999).

Als Ausgangspunkt der arteriosklerotischen Gefäßveränderung wird eine endotheliale Dysfunktion angenommen (Gotsman et al., 2008; Hansson, 2005; Libby & Ridker, 2006; Ross, 1999). Diese kommt durch eine chronische Belastung des Endothels zustande. Ursache können klassische Risikofaktoren sein: Hypercholesterinämien mit einem vermehrten Anfall von strukturveränderten beziehungsweise oxidierten LDL, durch Zigarettenrauch verursachte freie Radikale, arterielle Hypertension, Hyperglykämien, genetische Gegebenheiten, erhöhte Plasma-Homocystein-Konzentrationen und Infektionen mit unterschiedlichen Krankheitserregern wie beispielsweise Herpesviren oder Chlamydien (Ross, 1999). Nachweislich führen auch erhöhte Konzentrationen von proinflammatorischen Zytokinen – darunter insbesondere  $\text{TNF}\alpha$  und IL-6 – zu einer transienten, reversiblen endothelialen Dysfunktion (Bhagat & Vallance, 1997).

Die Gefäßwand reagiert adaptiv durch Migration und Proliferation von glatten Muskelzellen, die vermehrt Kollagen bilden, mit einer Intimaverdickung. Die Endothelzellen exprimieren zunehmend Adhäsionsfaktoren für Mono- und Lymphozyten. Es kommt zu einer Steigerung der endothelialen Permeabilität mit der Einwanderung von Entzündungszellen und Thrombozyten. Aus Monozyten differenzierte Makrophagen phagozitieren das oxidierte LDL, wodurch Schaumzellen entstehen und sich anhäufen. Die eingewanderten Lymphozyten treiben die adaptiven Intimaveränderungen weiter voran, wodurch es aufgrund zunehmender Lumeneinengung zu einer kompensatorischen Gefäßdilataion

kommt. Während des gesamten vaskulären Remodeling-Prozesses werden fortlaufend hydrolytische Enzyme, Zytokine, Chemokine und Wachstumsfaktoren freigesetzt. Resultierend aus oben genannten Vorgängen entsteht ein stenosierender Plaque (Ross, 1999). Im Plaque selbst kommt es zur Induktion einer Zytokin-Kaskade. Aktivierte Immunzellen produzieren inflammatorische Zytokine – darunter IFN- $\gamma$ , IL-1 und TNF $\alpha$  – die zu einer gesteigerten Freisetzung von IL-6 führen (Hansson, 2005). IL-6 und IL-1 $\beta$  bedingen eine hepatische CRP-Produktion (Ikonomidis et al., 1999) mit einer rückkoppelnden kardialen Entzündungsverstärkung (Libby & Ridker, 2006). Hier sei jedoch erwähnt, dass es auch zur Sekretion von kardioprotektiven Faktoren wie dem antiinflammatorisch wirkenden Zytokin IL-10 kommt (Hansson, 2005).

Plaques werden durch nachfolgende Prozesse in ihrer Zusammensetzung und unter Ausbildung einer fibrösen Kappe weiter verändert: Makrophagen nekrotisieren und lagern extrazellulär Cholesterin ab (Ross, 1999). Intimafissuren bedingen die Freilegung von thrombogenen Kollagen, worauf sich Plättchenthromben auflagern. Glatte Muskelzellen gehen aufgrund von Apoptose verloren (Pearson et al., 2003). Die Entwicklung der atherosklerotischen Plaques nimmt dabei typischerweise Jahre bis hin zu Dekaden in Anspruch (Libby & Ridker, 2006). Beim Fehlen von weiteren Kompensationsmechanismen kommt es zur spontanen Plaqueruptur und nachfolgend lokalen oder distalen Gefäßverschlüssen (Libby & Ridker, 2006; Ross, 1999).

Schlussfolgernd sind lokal entzündliche Prozesse und inflammatorische Systemreaktionen mittels Akute-Phase-Proteinen nicht nur an der Initiation und Progression atherosklerotischer Blutgerinnseln, sondern auch an deren Instabilität mit nachfolgenden klinischen Komplikationen beteiligt (Libby & Ridker, 2006).

## 1.3 Depression

### 1.3.1 Epidemiologie, Definition und physische Komorbiditäten

Die Depression ist eine weitverbreitete affektive Störung (Wittchen, Jacobi, Klose, & Ryl, 2010), unter der im Jahr 2016 laut WHO-Schätzungen weltweit 350 Millionen Menschen jeder Altersklasse litten (World Health Organization, 2017b). Die Lebenszeitprävalenz liegt durchschnittlich bei 19%. Damit ist nahezu jeder Fünfte davon betroffen. Frauen (25%) weisen doppelt so hohe Prävalenzzahlen wie Männer (12%) auf und erleiden häufiger rezidivierende Episoden sowie chronische Verläufe. Der Geschlechterunterschied zeigt sich vor allem in den höheren Altersgruppen. Das mittlere Erkrankungsalter wird mit 31 Jahren angegeben, wobei eine Erkrankung in jeder Altersstufe möglich ist. In bis zu 80% der Fälle kehrt eine depressive Episode im ersten Krankheitsjahr wieder und bei 15-30% aller Patienten entwickelt sich eine chronische Erkrankung mit einer Krankheitsdauer von über zwei Jahren. Depression ist der führende Grund für Arbeitsunfähigkeit, leistet einen entscheidenden Beitrag zur globalen Krankheitslast und verursacht hohe Kosten für das Gesundheitssystem (Brakemeier, Normann, & Berger, 2008; World Health Organization, 2017b). Im Gegensatz zu kurz anhaltenden, emotionalen Stimmungsschwankungen, kann eine moderate bis schwere Depression zu einschneidenden Einbußen in sozialer und beruflicher Hinsicht, bis hin zum Suizid führen. Nachweislich führen depressive Störungen durch höhere Suizidraten, einen ungesünderen Lebensstil, schlechtere physische Zustände und eine Häufung von Unfällen zu einer gesteigerten Sterblichkeit (Wittchen et al., 2010; World Health Organization, 2017b).

Oftmals sind depressive Störungen mit somatischen Erkrankungen vergesellschaftet, wobei die Mechanismen vielschichtig sein können. So kann eine kardiovaskuläre Erkrankung eine Depression auslösen und vice versa (World Health Organization, 2017b; vgl. Kapitel 1.2.2.3). Zudem haben Schilddrüsenerkrankungen, Schlaganfälle oder Schädel-Hirn-Traumata, Hirntumore, AIDS, Diabetes mellitus und viele weitere Erkrankungen einen Bezug zur Entwicklung depressiver Störungen (Wittchen et al., 2010). Es handelt sich hierbei um ein multifaktorielles Geschehen. Genaue pathophysiologische Zusammenhänge sind Gegenstand der aktuellen Forschung, wobei ein inflammatives Geschehen als bidirektionale Verbindung zwischen KHK und Inflammation eine mögliche Erklärung darstellt. Es gilt hingegen als gesichert, dass eine depressive Episode mit einer verminderten Compliance, einer ungesünderen Lebensweise und einem schlechteren Krankheitsverlauf einhergeht (Wittchen et al., 2010).

Als Definitionskriterien einer depressiven Episode nach ICD-10 (Krollner & Krollner, 2020) gelten über mindestens zwei Wochen anhaltende klinisch bedeutsame Störungen von Stimmung, Affektverhalten und Kognition. Standardisierte diagnostische Interviews bilden den Goldstandard zur Diagnosesicherung, wobei wichtige Diagnosekriterien durch Symptome, Persistenz, Verlauf und Schwere der Erkrankung mit resultierenden Einschränkungen und Behinderungen definiert werden (Wittchen et al., 2010). Zu den drei Hauptsymptomen nach ICD-10 zählen Niedergeschlagenheit oder Traurigkeit, Interessen- oder Freudlosigkeit und ein Verlust von Antrieb und Energie. Mindestens zwei Nebenkriterien – Appetitlosigkeit, Gewichtsveränderungen, Schlafstörungen, psychomotorische Unruhe, Verlust des Selbstwertgefühls, Konzentrationsstörungen, Entscheidungsschwierigkeiten und suizidales Verhalten – sind zur Diagnosefindung einer depressiven Episode notwendig. Je nach Ausprägung und Schwere der Symptomatik lässt sich die depressive Episode nach ICD-10 in leicht, mittelgradig oder schwer einteilen.

Differentialdiagnostische Überlegungen sind beim zusätzlichen Vorliegen von somatischen oder psychotischen Symptomen vor jeder Diagnosestellung erforderlich (Krollner & Krollner, 2020; Wittchen et al., 2010).

### **1.3.2 Multifaktorielle Entstehungstheorien**

Die genauen Entstehungsmechanismen depressiver Erkrankungen sind weiterhin Gegenstand der aktuellen Forschung. Es ist von einem multifaktoriellen Geschehen auszugehen, welches in unterschiedlichen Krankheitsmodellen konzeptualisiert wird. Nach dem „Vulnerabilitäts-Stress-Modell“ interagieren auslösende akute oder chronische Stressoren mit neurobiologischen und psychischen Veränderungen sowie weiteren modifizierenden Variablen vor dem Hintergrund der Veranlagung einer Person (Wittchen & Hoyer, 2011; Wittchen et al., 2010). Ein mehr sozialwissenschaftlich fundiertes Modell wurde bereits in den 1970er Jahren vorgestellt. So geht das „biopsychosoziale Krankheitsmodell“ nach Georg Engel davon aus, dass Krankheit und Gesundheit ein dynamisches Geschehen darstellen (Egger, 2005; Engel, 1977). Folglich kommt es zu einer gleichwertigen Beteiligung von sozialen, psychischen – hierunter psychodynamische, lerngeschichtliche, kognitive Erklärungsansätze, die anderorts näher beschrieben werden – und biologischen Faktoren (Brakemeier et al., 2008; Egger, 2005; Wittchen et al., 2010; World Health Organization, 2017b). Für diese Arbeit spielen insbesondere die biologischen Aspekte eine bedeutende Rolle und werden daher unter Einbezug modulierender Gesichtspunkte im Folgenden erläutert.

### ***1.3.2.1 Genetische Vulnerabilität***

Bei ätiologischen Überlegungen zur Depressionsentstehung geht man von einer genetischen Prädisposition aus. Es wird jedoch vermutet, dass lediglich die Vererbung einer Vulnerabilität für die Erkrankung relevant ist. Das heißt, dass zum Krankheitsausbruch weitere psychosoziale oder neurobiologische Auslösefaktoren hinzutreten müssen und betroffene Personen beim Auftreten depressiogener Faktoren anfälliger für die Entwicklung einer depressiven Erkrankung sind (Brakemeier et al., 2008; Wittchen et al., 2010). Der genaue Vererbungsmechanismus bleibt derzeit unzureichend geklärt, eine Evidenzbasierung besteht bislang nur eingeschränkt.

### ***1.3.2.2 Distress: Zentralnervöse und neuroendokrine Auswirkungen***

Menschen mit neuroendokrinen Stressreaktionen aufgrund von kritischen Lebensereignissen wie Krankheits- und Todesfälle, psychologischen Traumata, aber auch chronischen Belastungen, Arbeitslosigkeit und geringer sozialer Unterstützung zeigen eine gesteigerte Prävalenz zur Entwicklung depressiver Störungen (Brakemeier et al., 2008; Wittchen et al., 2010; World Health Organization, 2017b). Individuen aus unteren sozioökonomischen Schichten erkranken nachweislich häufiger. Auch hormonelle Schwankungen, wie Frauen sie kurz vor der Menstruation und nach einer Geburt durchleben, machen sie nachweislich anfälliger (Wittchen et al., 2010).

Anhand von Tierexperimenten konnte nachgewiesen werden, dass nicht nur die Dauer und Wiederholung einer Stressexposition, sondern auch die Möglichkeiten zur Stressbewältigung, Einfluss auf depressionsäquivalente Verhaltensänderungen haben (Brakemeier et al., 2008). Jedoch kann eine Depression in einem Circulus vitiosus selbst zu Stress und physischer wie psychologischer Dysfunktion führen und damit die Lebenssituation sowie die Erkrankung selbst aggravieren (World Health Organization, 2017b). Evolutionär gesehen bedingt Stress eine neuroendokrine Anpassungsreaktion, welche das Überleben des Individuums sichern soll (Ströhle, 2003). Bei chronischen Stresszuständen reagiert der Körper aber auch mit pathologischen Veränderungen (Ströhle, 2003; vgl. Kapitel 1.3.2.3.2). Beispielsweise konnte gezeigt werden, dass ein aus Stress resultierender Hyperkortisolismus die synaptische Langzeitplastizität verändert. Es wird vermutet, dass hierdurch auch Einflüsse auf Lernen und Gedächtnis wirksam sind: Es wurden Störungen in der zentralen Neuroplastizität beschrieben, wobei die Neuronen sowohl in Anzahl, Morphologie als auch Funktion beeinträchtigt sein können (Brakemeier et al., 2008).

Die Hypothese einer depressiogenen Dysfunktion in zentralen Neurotransmittersystemen – Serotonin, Noradrenalin und Dopamin – wird durch die Verwendung von medikamentösen Wiederaufnahmehemmern als antidepressive Therapie gestützt (Brakemeier et al., 2008). Wie der Name bereits beschreibt, hemmen sie die Wiederaufnahme der Neurotransmitter aus dem synaptischen Spalt und steigern somit deren Konzentration am Wirkungsort. Trotz einer nachgewiesenen guten klinischen Wirksamkeit ist der genaue Wirkmechanismus antidepressiver Medikamente noch nicht vollkommen verstanden und wird teilweise kontrovers diskutiert (Kirsch, 2016). So zeigen die eingesetzten Wirkstoffe eine mehrwöchige Latenzzeit bis zum klinischen Wirkungseintritt, auch wenn die Wiederaufnahmehemmung sofort einsetzt. Ursächlich diskutiert werden eine veränderte Sensitivität postsynaptischer Monoamin-Rezeptoren und eine Störung intrazellulärer Second-messenger-Systeme (Brakemeier et al., 2008). Kirsch und Kollegen (2016) postulierten, dass Antidepressiva insbesondere durch den Placeboeffekt wirken. Die Autoren verwiesen weiterhin auf eine mögliche Abhängigkeit des Therapienutzens von der Schwere der zu behandelnden Depression und betonten eine bessere Langzeitwirkung – insbesondere ohne entsprechende medikamentöse Nebenwirkungen und damit verbundene Gesundheitsrisiken – durch andere Behandlungsarten wie Psychotherapie oder körperliche Betätigung.

In den letzten Jahren ergaben sich hingegen experimentelle Ansätze für neue, beziehungsweise additive therapeutische Angriffspunkte (Ströhle, 2003). Die Forschergruppe um McNamara und Lotrich (2012) konnte nachweisen, dass eine durch antiinflammatorische Substanzen erweiterte Therapie, die Wirkung antidepressiver, antipsychotischer und stimmungsstabilisierender Substanzen verstärkt. Weiterhin postulierten sie die ursächliche Beteiligung von genetischen Polymorphismen in entzündlichen Schlüssel-molekülen. Klinische Bedeutung sehen Miller und Kollegen (2009) in der Verwendung proinflammatorischer Biomarker als Identifikationsmittel von Patienten, die unzureichend auf eine konventionelle antidepressive Therapie ansprechen, oder gar als Indikator für ein Therapieansprechen auf zusätzliche antiinflammatorischen Therapiemaßnahmen. Ausgehend von der Zytokinhypothese (vgl. Kapitel 1.3.2.3.2) könnte die Entwicklung neuer Behandlungsansätze, die sich auf den Mechanismus fokussieren wie das Immunsystem das Gehirn beeinflusst, von Bedeutung sein (Miller et al., 2009).

Disstress kann folglich auf neuroendokriner als auch inflammatorischer Ebene wirken. Um antidepressive Therapiemaßnahmen fortlaufend zu verbessern, neue zu etablieren und mögliche Präventionsstrategien zu entwickeln, ist ein grundlegendes sowie

möglichst vollständiges Verständnis zu pathophysiologischen Entstehungsmechanismen und biochemischen Vorgängen der Erkrankung unabdingbar.

### *1.3.2.3 Psychoneuroimmunologie*

Wie oben beschrieben spielen sowohl die Genetik als auch Umweltfaktoren in der Pathophysiologie depressiver Erkrankungen eine bedeutende Rolle. Mit zunehmender Evidenzlage ergeben sich Hinweise, dass entzündliche Signalwege am pathogenetischen Mechanismus von Gemütszuständen teilhaben können. Demnach geht ein proinflammatorischer Status mit einer Veränderung des zentralen Serotoninmetabolismus, der HPA-Achsen-Reaktivität und pathologischen Vorgängen in der grauen und weißen Substanz einher (McNamara & Lotrich, 2012).

#### *1.3.2.3.1 Der Ansatz einer inflammativen Pathogenese und dessen klinische Relevanz*

Evolutionär gesehen sind immunologische Vorgänge wichtiger Bestandteil zur Aufrechterhaltung körperlicher Hämostase. Entzündliche Prozesse sind bei infektiösen Erkrankungen, Zellschaden und physischem sowie psychischem Stress unverzichtbar, jedoch können sie bei Antwort auf die falschen Stimuli oder mit einer pathologisch überschießenden Reaktion Schaden anrichten (Rosenblat et al., 2014). Mehrfach wurde über gesundheitsschädliche Aspekte von Inflammationsantworten berichtet (Abbas, Lichtman, & Pillai, 2014; Miller et al., 2009). Dazu können auch die Symptome von affektiven Störungen wie Stimmungsschwankungen, Veränderungen im Schlafrhythmus, Energie- und Motivationslosigkeit sowie Gedächtnisprobleme zählen (Rosenblat et al., 2014).

Auch anhand von Tiermodellen erfolgte oftmals die experimentelle Erforschung psychoinflammatorischer Zusammenhänge, die nicht immer konsistente Ergebnisse lieferten. Dunn und Kollegen (2005) wurden in ihrem Review von folgenden Hypothesen geleitet: 1. Eine Zytokintherapie kann depressive beziehungsweise neuropsychiatrische Nebenwirkungen induzieren; 2. In vielen depressiven Patienten ist eine Aktivierung des Immunsystems nachweisbar; 3. Depressive Erkrankungen treten häufiger bei Patienten mit inflammativen Komorbiditäten auf; 4. Zytokine können eine Aktivierung der HPA-Achse und Veränderungen des zentralen noradrenergen und serotonergen Systems auslösen, die in engem Zusammenhang zur Pathogenese depressiver Krankheitszustände stehen; 5. Die Auslösung einer systemischen Inflammationsreaktion mittels Gabe von IL-1 und LPS führt zu einem veränderten Krankheitsverhalten mit depressionsähnlicher Symptomatik wie Lethargie, Appetitlosigkeit, Antriebslosigkeit, erhöhter Schlafbedarf und verminder-

tes Sexualverhalten. Sie schlussfolgerten, dass Zytokine an der Auslösung einer depressiven Erkrankung bzw. depressiver Symptome durch neurobiologische Prozesse mitbeteiligt sein können.

Die an Menschen durchgeführten Experimente, beispielsweise die Verabreichung von immuninduzierenden Impfstoffen, ergaben positive Korrelation zwischen der Auslösung eines gehobenen Zytokinlevels und temporären depressiven Gemütsveränderungen (Wright et al., 2005). Wurde gesunden Probanden variable Dosen von bakteriellen Polysacchariden verabreicht, so kam es zu einer dosisabhängigen Erhöhung von IL-6, IL-10 und TNF $\alpha$ , des Kortisol- und Norepinephrinspiegels, während gleichzeitig eine dosisabhängige Auslösung von Angst und Stimmungsverschlechterung sowie Einbußen im Langzeitgedächtnis dokumentiert wurden (Grigoleit et al., 2011). Die im Rahmen einer Hepatitis-C-Therapie eingesetzten Interferone – welche durch das Aktivieren des Immunsystems antiviral wirken – erzeugen in einem von vier behandelten Patienten eine schwere depressive Episode (Udina et al., 2012). Oben genannte Untersuchungen stützen die Annahme, dass ein künstlich erzeugter proinflammatorischer Status bei gesunden und kranken Individuen, mit einer erhöhten Konzentration an Zytokinen und gleichzeitig gesteigertem Auftreten depressiver Stimmungsveränderungen einhergeht (Rosenblatt et al., 2014).

Die Arbeitsgruppe um Brietzke (2009) führte eine quantitative Zytokinbestimmung bei depressiven, manischen und euthymen Patienten mit diagnostizierter bipolarer Störung im Vergleich zu gesunden Individuen durch. Sie fanden eine relevante Erhöhung der inflammatorischen Marker während depressiven – IL-6 – und manischen – IL-2, IL-4 und IL-6 – Episoden. Segerstrom und Miller (2004) analysierten nahezu 300 wissenschaftliche Arbeiten über die Beziehung psychologischer Stressfaktoren und immunologischer Zusammenhänge in gesunden Individuen. Voraussetzung der Analysen war die Hypothese, dass das Immunsystem eng mit dem Nervensystem sowie dem endokrinen System zusammenhängt. Werden diese durch Umweltfaktoren wie zum Beispiel Stress alteriert, ergeben sich Veränderungen in der Immunabwehr. Die Zusammenhänge zwischen Stress und Inflammation legen nahe, dass eine erfolgreiche psychosoziale Intervention auch Einfluss auf die inflammatorische Belastung des erkrankten Individuums haben könnte (Albus et al., 2011).

Eine systemische Metaanalyse unter Howren und Kollegen (2009) zu Zusammenhängen von Depression und inflammatorischen Markern von 1967 bis 2008 ergab eine positive Assoziation mit CRP, IL-1 und IL-6, die eine Dosis-Wirkungs-Beziehung annehmen

lässt. Es wurde eine 3-Wege-Hypothese geschlussfolgert: Depression führt zu Inflammation, Inflammation bedingt Depression und es besteht eine bidirektionale Verbindung.

#### *1.3.2.3.2 Die Zytokinhypothese*

Im Folgenden soll die Zytokinhypothese erläutert werden (Maes, 2008; von Känel, 2014). Sie besagt, dass eine Erhöhung von neuromodulatorischen, proinflammatorischen Zytokinen als Mechanismus bei bestimmten Verhaltensweisen von depressiven Erkrankungen fungiert.

Zur Annahme wie psychosozialer Stress zu akuten, quantitativen Veränderungen inflammatorischer Marker – darunter IL-6, TNF $\alpha$  und CRP – führt, gibt es mehrere Theorienansätze: Sie beinhalten eine Veränderung des Blutplasmavolumens und eine Hochregulation der de-novo-Synthese, welche unter anderem durch eine Vermehrung Zytokinproduzierender-Zellen erfolgt (Stephoe et al., 2007). Die gesteigerte Anzahl zirkulierender Zytokine hat dezimierenden Einfluss auf den zentralen Serotoninspiegel, löst Veränderungen in der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse aus, bewirkt eine Mikrogliaaktivierung und verändert Gehirnstrukturen (Miller et al., 2009; Rosenblatt et al., 2014).

Die zytokingetriggerte Veränderung des Serotoninhaushalts ist durch eine verminderte Serotoninproduktion und einen gesteigerten -abbau bedingt (Capuron et al., 2003). Insbesondere Interferone sowie IL2, IL-6, TNF $\alpha$ , LPS und oxidativer Stress bedingen eine Hochregulation der peripheren Indolamin-2,3-dioxygenase, welche für die Umwandlung von Tryptophan – bekannt als der Ausgangsstoff der Serotoninsynthese – zu Kynureninen zuständig ist (Capuron et al., 2003; Maes, Leonard, Myint, Kubera, & Verkerk, 2011). Hierbei entstehen schädliche Tryptophankatabolite – sogenannte TRYCATs – die für den Beginn depressiver Symptome mitverantwortlich gemacht werden (Maes et al., 2011). Es ist nachgewiesen, dass die Tryptophan-Verfügbarkeit die Serotoninsyntheserate und folglich den zentralen Serotoninspiegel entscheidend beeinflusst (Capuron et al., 2003; Maes et al., 2011). Ein gesteigerter Abbau kommt durch eine IL-6- und TNF $\alpha$ -verursachte Umwandlung von 5-HT in 5-HIAA zustande (Wang & Dunn, 1998; Zhang, Terreni, Simoni, & Dunn, 2001). Die Wichtigkeit eines ausreichenden Serotoninspiegels für die mentale Gesundheit wird unter anderem durch den Einsatz von SSRIs als Antidepressiva offensichtlich.

Als zweiter Mechanismus wurde eine Veränderung der Aktivität sowie der Reaktivität der HPA-Achse durch proinflammatorische Zytokine beschrieben (Grinevich et al., 2001; McNamara & Lotrich, 2012). Das Stresshormonsystem beginnt bei den paraventriculären

Neuronen des Hypothalamus. Diese sezernieren ein Hormon namens Corticotropinreleasinghormon (CRH) in die Blutbahn. CRH stimuliert im Hypophysenvorderlappen eine Sekretion des Adrenokortikotropenhormons (ACTH), die im Weiteren die Kortisolfreisetzung in der Nebennierenrinde auslöst. Ein komplexes Rückkopplungssystem durchläuft unter anderem das limbische System und beeinflusst rückwirkend die paraventriculären Neurone (Ströhle, 2003). Demnach kommt es zytokingetriggert zu einer Erhöhung von CRH, mit nachfolgend ACTH und einen im Endergebnis erhöhten Spiegel an Kortisol (Grinevich et al., 2001). Weiterhin lösen Zytokine eine verminderte Expression und Translokation von Glukokortikoidrezeptoren aus, dezimieren deren Effektivität und nehmen darüber Einfluss auf Rückkopplungsmechanismen der HPA-Achse mit infolgedessen gesteigerten Kortisolspiegeln (Grinevich et al., 2001; Pariante & Miller, 2001). Eine wiederholte Aktivierung des Immunsystems resultiert in einer überproportionalen Aktivierung der HPA-Achse (Grinevich et al., 2001). Es wird angenommen, dass Steroide depressive Störungen hervorrufen und aufrechterhalten können (Murphy, 1991; Pace & Miller, 2009). Dabei hat die kortisolgeleitete Induktion der hepatischen Tryptophan-2,3-Dioxygenase (TDO) eine Synthesesteigerung der TRYCATs und eine Erniedrigung des zentralen Serotoninspiegel zur Folge (Maes et al., 2011). Der kortisoltypische, antiinflammatorische Effekt kann vermutlich aufgrund des veränderten Rezeptorstatus – Expression, Translokation und Strukturveränderung (Pariante & Miller, 2001) – als gering gewertet werden (Rosenblat et al., 2014).

Mikroglia sind von Monozyten abgeleitete Zellen des ZNS. Sie haben Makrophagenähnliche sowie immunologische Eigenschaften. Sie können unter anderem durch  $TNF\alpha$  und  $IL-1\beta$  aktiviert werden (Harry & Kraft, 2012) und produzieren in aktiviertem Zustand selbst pro- und antiinflammatorische Zytokine (Stertz, Magalhães, & Kapczinski, 2013). Eine gesteigerte Mikrogliaaktivierung wurde bei akut und chronisch affektiven Störungen nachgewiesen und geht langfristig mit einer synaptischen Degeneration und neuronalen Verlusten einher (Harry & Kraft, 2012; Stertz et al., 2013).

Es wurde zudem beschrieben, dass erhöhte Zytokinspiegel strukturelle und funktionale Gehirnveränderungen nach sich ziehen (Rosenblat et al., 2014). Bekanntlich haben sie wesentlichen Einfluss auf die Metabolisierung – Synthese, Freisetzung und Wiederaufnahme – von Neurotransmittern wie Serotonin, Dopamin und Glutamat. Hierdurch werden neurologische Regelkreise wie die Funktion der Basalganglien und des anterioren cingulären Kortex dahingehen beeinflusst, dass Veränderungen in der Motorik, des Motivations- und Angstverhaltens, Arousal und der Alarmbereitschaft resultieren (Miller,

Haroon, Raison, & Felger, 2013). Zudem kommt es zu einer Modifikation der subgenualen cingulären Aktivität und der mesolimbischen Verbindung. Beide Mechanismen sind laut Harrison und Kollegen (2009) ursächlich an der Stimmungsregulation beteiligt. Der pathophysiologische Wissensstand zum Zusammenwirken von Inflammation und affektiven Störungen ist derzeit noch unvollständig. Zunehmend beschreibbare Zusammenhänge sind immunologisch bedingte Modifikationen zentraler Serotoninspiegel, die Aktivierung der HPA-Achse mit einem resultierendem Hyperkortisolismus, Veränderungen der peripheren Glukokortikoidrezeptoren, Mikrogliaaktivierung sowie strukturell und funktionell veränderte Gehirnstrukturen.

## **1.4 Immunologie**

### **1.4.1 Grundlagen – Das angeborene und das erworbene Immunsystem**

In einem häufig rezipierten Lehrbuch von Abbas und Kollegen (2014, S.1) ist das Immunsystem definiert als „the collection of cells, tissues and molecules that mediate resistance to infections“. Sie bedingen eine humorale und eine zelluläre Immunantwort und lassen sich in ein angeborenes und ein erworbenes Immunsystem einteilen. Ersteres ist in jedem gesunden Individuum ab Geburt vorhanden, genetisch determiniert und für die initiale und schnelle Immunantwort auf Infektionen verantwortlich. Es reagiert auf pathogen-assoziierte-molekulare Muster mit der Freisetzung von entzündlichen Botenstoffen, löst hierdurch eine lokale Inflammationsreaktion aus und lockt Makrophagen an. Letztere setzen Zytokine wie  $TNF\alpha$  und IL-6 frei, welche als Lockstoffe für Lympho- und Leukozyten fungieren (Abbas et al., 2014; Rosenblat et al., 2014).

Das erworbene Immunsystem reagiert wesentlich langsamer, dafür jedoch spezifisch durch vorherige Lymphozytenproliferation, -differenzierung und Antikörperbildung gegen pathogene Erreger. Weiterhin bildet es ein „Immungedächtnis“ aus. Zur zellulären Immunabwehr zählen unter anderem T-Lymphozyten, die ebenso Zytokine sezernieren, dadurch weitere Makrophagen, neutrophile Granulozyten und Lymphozyten anlocken und die humorale Immunantwort auslösen (Abbas et al., 2014; Rosenblat et al., 2014). Die Funktion zirkulierender Zytokine kann als Zellaktivatoren und Vermittler in der Zell-zu-Zellkommunikation beschrieben werden (Talarowska, Szemraj, & Gajęcki, 2016). Sie agieren in einer autokrinen, parakrinen und endokrinen Weise, um die Proliferation, Differenzierung und Aktivität von Immunzellen zu steuern (Elenkov et al., 2005).

Laut Abbas und Kollegen (2014) sowie Miller und Kollegen (2013) kann eine inflammatorische Reaktion auch durch psychischen und physischen Stress ausgelöst werden.

### **1.4.2 Inflammationsvariablen**

Insbesondere Zytokine – andernorts auch als Hormone des Immunsystems betitelt (Elenkov et al., 2005) – eignen sich als messbare Biomarker (Rosenblat et al., 2014). Sie erlauben die Detektion inflammatorischer Vorgänge sowie die Untersuchung möglicher Zusammenhänge zu pathophysiologisch entzündlich bedingten Erkrankungen.

### **1.4.2.1 Interleukin-6**

#### *1.4.2.1.1 Physiologie und klinische Relevanz*

Interleukin 6 (IL-6) ist der zentrale Stimulus der Akuten-Phase-Reaktion und ist Bestandteil einer großen Bandbreite von biologischen Vorgängen. Daher erschließt sich auch die mannigfaltige Namensgebung: B-Zellstimulationsfaktor, Hybridom-Wachstumsfaktor, Hepatozyten-Stimulationsfaktor und zytolytischer Differenzierungsfaktor für T-Lymphozyten. Es ist sowohl ein pro- als auch ein antiinflammatorisches Zytokin. Viele verschiedene Zellen sind in der Lage IL-6 zu produzieren. Dazu zählen Monozyten und Makrophagen, Fibroblasten, Endothelzellen und T-Zellen sowie viele Tumorzelllinien. Eine Erhöhung des IL-6-Spiegels kommt bei Infektionen, Sepsis und Autoimmunkrankheiten sowie Lymphomen, alkoholtoxischen Leberschäden, der HIV-Infektion und Organabstoßungen vor (Siemens Healthcare Diagnostics, 2008b).

#### *1.4.2.1.2 Kardiimmunologische Zusammenhänge*

Wie in zahlreichen Studien der letzten Jahre gezeigt werden konnte, besteht eine positive Korrelation zwischen einer IL-6-Erhöhung und dem Auftreten einer KHK (Cesari et al., 2003; Dahl et al., 2014; Dowlati et al., 2010; Hannestad, DellaGioia, & Bloch, 2011; Howren et al., 2009; Martins et al., 2006; Simon et al., 2008; Talarowska et al., 2016). Lai und Kollegen (2009) gehen sogar soweit, IL-6 als kritischen Marker einer bisher asymptomatischen koronararteriellen Stenose zu bezeichnen. Die Forschergruppe um Gotsman (2008) sehen IL-6 und CRP zudem als Indikatoren für eine Schweregradeinschätzung von atherosklerotischen Gefäßveränderungen. Sie definieren die pathophysiologische Rolle von IL-6 in der Verstärkung des Gefäßschadens und der Endotheldysfunktion. Diese entstehen IL-6-getriggert nicht nur an den Herzkranzgefäßen, sondern auch in zerebralen und peripheren Gefäßen (Gotsman et al., 2008). Ebenso scheint IL-6 in der Genese der Plaqueinstabilität und thrombogenen Ereignissen beteiligt zu sein. Erhöhte Konzentrationen des Zytokins konnten sowohl bei der stabilen als auch der instabilen Form des akuten Koronarsyndroms nachgewiesen werden (Ikonomidis et al., 1999). Ikonomidis und Kollegen (1999) schreiben IL-6 – als möglichen Marker einer eingeschränkten linksventrikulären Funktion – einen prognostischen Nutzen in der frühzeitigen Detektion einer drohenden zukünftigen Herzinsuffizienz in Folge einer koronaren Herzerkrankung zu. Wie viele andere Autoren postulieren Cesari und Kollegen (2003) IL-6 als bedeutenden Risikofaktor für das Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen.

#### *1.4.2.1.3 Psychoimmunologische Zusammenhänge*

Zahlreiche Assoziationen von IL-6 zu psychoneuroimmunologischen Vorgängen wurden bereits seit vielen Jahren beschrieben. Eine aus 16 Studien ausgewertete Metaanalyse fand signifikant erhöhte IL-6-Spiegel in depressiv erkrankten Patienten (Dowlati et al., 2010). Zu gleichem Ergebnis kamen Dahl und Kollegen (2014) sowie die Forschungsgruppe um Simon (2008). Hannestad (2011) beschrieb ein mögliches Absinken der IL-6- und TNF $\alpha$ -Spiegel im Rahmen einer antidepressiven Therapie mit SSRIs. Die Sonderrolle von TNF $\alpha$  und IL-6 während einer antidepressiven Therapie wurde zudem in der Studie von O'Brien und Kollegen (2007) deutlich, in welcher erhöhte Spiegel der beiden proinflammatorischen Zytokine in SSRI-resistenten, depressiv erkrankten Probanden ermittelt werden konnten. Weiterhin beschrieb die Forschergruppe um Howren (2009) eine Dosis-Wirkungsbeziehung von inflammatorischen Markern wie CRP und IL-6 und der Depression.

#### **1.4.2.3 Interleukin-8**

##### *1.4.2.3.1 Physiologie und klinische Relevanz*

Interleukin 8 (IL-8) ist einer der Haupttransmitter bei der Induktion der entzündlichen Immunantwort. Hauptsächlich von Monozyten produziert, wird das proinflammatorische Zytokin auch von Epithelzellen, Endothelzellen, Hepatozyten, Chondrozyten und Fibroblasten sezerniert. Die Freisetzung des Proteins kann unter anderem durch LPS, IL-1, TNF, Harnstoffkristalle sowie Viren und viele andere Substanzen stimuliert werden. Es gehört zur Superfamilie der Chemokine und fungiert als chemischer Lockstoff für neutrophile Zellen – daher auch seine weiteren Bezeichnungen als Neutrophile-aktivierender Faktor sowie als Monozyten-produzierter-neutrophiler chemotaktischer Faktor. Es ist ein potenter Angiogenesefaktor. Entzündliche Erkrankungen wie Psoriasis, zystische Fibrose, idiopathische Lungenfibrose, Pleuraerkrankungen, rheumatoide Arthritis und septische Prozesse gehen mit einer IL-8-Erhöhung einher (Siemens Healthcare Diagnostics, 2010).

##### *1.4.2.3.2 Kardioimmunologische Zusammenhänge*

Auch wenn die Ergebnisse nicht immer homogen sind, so lässt sich doch oftmals eine IL-8-Erhöhung im Rahmen einer KHK nachweisen (Martins et al., 2006). Elenkov und Kollegen (2005) schreiben IL-8, wie auch IL-6 und TNF $\alpha$ , eine atherogene Aktivität zu. Eine Untersuchung unter Romuk et al. (2002) legt die Vermutung nahe, dass die klinische

Messung von IL-8-Spiegeln besonders bei instabilen KHK-Patienten ein vielversprechender diagnostischer Ansatz sein könnte.

#### *1.4.2.3.3 Psychoimmunologische Zusammenhänge*

Die metaanalytischen Daten von Dowlati und Kollegen (2010) konnten aus vier ausgewerteten Studien keine signifikanten Ergebnisse für Korrelationen zwischen IL-8-Spiegeln und depressiven Erkrankungen feststellen. Wohingegen die Untersuchung unter Dahl und Kollegen (2014) sowie auch Simon und Kollegen (2008) konsistent erhöhte Werte von IL-8 während einer depressiven Störung nachweisen konnte. Insgesamt bleibt das Ergebnis bisheriger Studienansätze zu psychoimmunologischen Zusammenhängen mit dem Biomarker IL-8 kontrovers.

#### **1.4.2.4 Interleukin-10**

##### *1.4.2.4.1 Physiologie und klinische Relevanz*

Das antiinflammatorische Zytokin Interleukin 10 (IL-10) wird von T-Helferzellen, B-Zellen und Monozyten/ Makrophagen gebildet. Es hat rückkoppelnd eine hemmende Funktion auf die endogene Eigensynthese, die Produktion makrophagenaktivierender und inflammatorischer Zytokine sowie die T-Zellaktivierung. Neben hemmenden Effekten auf proinflammatorische Synthesevorgänge, induziert IL-10 die Produktion antiinflammatorischer Proteine. Paradoxe Weise hat es auch immunaktivierende Wirkungen wie die Stimulation des Wachstums von Mast- und deren Vorläuferzellen und eine Differenzierungs- und Proliferationsinduktion von B-Zellen. Aufgrund oben beschriebener immunmodulatorischer Funktionen bekommt IL-10 eine bedeutende Rolle in entzündlich geprägten Erkrankungen (Siemens Healthcare Diagnostics, 2008c).

#### *1.4.2.4.2 Kardioimmunologische Zusammenhänge*

In in-vitro und in-vivo Tierexperimenten konnte die protektive Beteiligung von IL-10 an atherosklerotischen Prozessen nachgewiesen werden (Pinderski et al., 1999). Angenommen wird unter anderem eine hemmende Wirkung auf die proinflammatorische Zytokinexpression sowie die T-Helferzell-Aktivierung in atherosklerotischen Läsionen (Terkeltaub, 1999).

#### *1.4.2.4.3 Psychoimmunologische Zusammenhänge*

Dowlati und Kollegen (2010) gelang es nicht einen metaanalytischen Zusammenhang depressiver Symptome und erhöhter IL-10-Konzentrationen zu ermitteln. Signifikante Ergebnisse für einen positiven Zusammenhang lieferten hingegen Dahl und Kollegen (2014). Simon und Kollegen (2008) postulierten, dass ein Einhergehen einer depressiven Erkrankung mit einem proinflammatorischen Status zu einer kompensatorischen Aktivierung antiinflammatorischer Vorgänge und damit verbunden nachweisbaren Markern wie Interleukin-4 und -10 führt. Nach Voorhees und Kollegen (2013) liegt die Funktion von IL-10 in der Schaffung eines Gegengewichts zur proinflammatorischen Zytokinexpression. Sie postulierten eine in depressiven Störungen entstehende Zytokindysbalance aufgrund einer Konzentrationsminderung von IL-10. Auch andere Forschungsarbeiten konnten verminderte IL-10-Spiegel während depressiven Episoden belegen (Dhabhar et al., 2009). Laut Voorhees und Kollegen (2013) liegt die Vermutung nahe, dass es in akuten Stresszuständen zu einer IL-10-Erhöhung kommt, wohingegen chronischer psychischer Stress zu einer Verminderung zentraler und peripherer antiinflammatorischer Zytokine führt.

#### **1.4.2.5 Tumor-Nekrose-Faktor-Alpha**

##### *1.4.2.5.1 Physiologie und klinische Relevanz*

Tumor-Nekrose-Faktor-Alpha (TNF $\alpha$ ) ist ein früher Mediator der Akute-Phase-Reaktion und Teil der systemischen Inflammationsantwort. Es wird von durch Lipopolysaccharide stimulierte Makrophagen, CD4-Zellen und NK-Zellen sowie glatten Muskelzellen, polymorphnukleären Neutrophilen, Astrozyten und verschiedenen Tumorzellreihen produziert. Es wirkt chemotaktisch auf Neutrophile und zytotoxisch, zytolytisch auf Tumorzellen. TNF $\alpha$  fungiert als Wachstumsfaktor für Fibroblasten und stimuliert die Kollagenase- und Prostaglandin-E2-Synthese. Osteoklasten werden durch TNF $\alpha$  aktiviert. T-Zellen

proliflieren nach vorheriger IL-2 Aktivierung unter Einfluss von TNF $\alpha$ . Hingegen differenzieren und proliferieren B-Zellen durch die alleinige Wirkung von TNF $\alpha$ . Erhöhte Spiegel des proinflammatorischen Zytokins sind bei Infektions- und Autoimmunerkrankungen, Sepsis sowie Transplantatabstoßungen nachweisbar (Siemens Healthcare Diagnostics, 2008d).

#### *1.4.2.5.2 Kardioimmunologische Zusammenhänge*

Das proinflammatorische Zytokin TNF $\alpha$  ist nachweislich an dem Fortschreiten atherosklerotischer Erkrankungen beteiligt. Seine Expression in der Gefäßwand bedingt eine lokale Inflammationsreaktion, erhöht die endotheliale Permeabilität, verstärkt die Adhäsion von Leukozyten und erhöht die Einwanderung von Makrophagen in die atherosklerotischen Läsionen (Gotsman et al., 2008). TNF $\alpha$  gilt zusammen mit IL-6 als Indikator der Krankheitsschwere, wenn diese anhand der Anzahl und dem Stenosierungsgrad der betroffenen Gefäße ermittelt wird (Gotsman et al., 2008). Die Forschungsgruppe um Safranow (2009) fand Belege für die Annahme, dass TNF $\alpha$ -Konzentrationen die eingeschränkte kardiale und renale Funktion bei Patienten mit KHK widerspiegeln. Auch Cesari und Kollegen (2003) konnten nachweisen, dass Patienten mit einer subklinischen oder klinischen kardialen Erkrankungen deutlich erhöhte Spiegel von TNF $\alpha$ , IL-6 und CRP aufzeigen.

#### *1.4.2.5.3 Psychoimmunologische Zusammenhänge*

Depressive Störungen sind mit einer Hochregulation der TNF $\alpha$ -Spiegel assoziiert (Hannestad et al., 2011; Talarowska et al., 2016). Eine Metaanalyse unter Dowlati und Kollegen (2010) zeigte eine signifikante Erhöhung der TNF $\alpha$  in Patienten mit einer Major Depression im Vergleich zu gesunden Individuen. In einer Untersuchung um Dannehl (2014) konnte bei depressiv erkrankten Frauen mit in der Vorgeschichte beschriebenen somatoformen Symptomen eine erhöhte Wahrscheinlichkeit zur Entwicklung hoher TNF $\alpha$ -Spiegel beschrieben werden. Schlussfolgernd ergeben sich Ansätze zu psychoimmunologischen Zusammenhängen.

### **1.4.2.6 Das C-reaktive Protein**

#### *1.4.2.6.1 Physiologie und klinische Relevanz*

Das C-reaktive Protein (CRP) ist ein  $\beta$ -Globulin und der entscheidende Marker der Akute-Phase-Reaktion. Es wird von der Leber als Reaktion auf unterschiedliche zirkulierende Zytokine – vorwiegend IL-1 und IL-6 – produziert. CRP wurde zudem im Endothel des atherosklerotischen Plaques, in glatten Muskelzellen, Makrophagen und Adipozyten nachgewiesen. Es stimuliert die Freisetzung von Adhäsionsmolekülen, Tissue-Faktor, MCP-1 und aktiviert Leukozyten sowie das Komplementsystem. CRP spielt eine Schlüsselrolle bei Vorgängen des angeborenen Immunsystems, beispielsweise bei der Erkennung und Eliminierung fremder Pathogene und potentiell toxischer endogener Substanzen. High-sensitivity CRP (hsCRP) beschreibt CRP-Konzentrationen, welche mit hochsensitiven Labormethoden festgestellt werden können. Sie werden zur Diagnostik, Therapie und zur Überwachung von entzündlichen Erkrankungen eingesetzt. Eine erhöhte CRP-Konzentration kann als allgemeine, unspezifische Antwort auf infektiöse und nicht-infektiöse Entzündungen im Rahmen inflammatorischer Erkrankungen wie die rheumatoide Arthritis, kardiovaskuläre und peripher vaskuläre Erkrankungen gewertet werden (Siemens Healthcare Diagnostics, 2008a).

#### *1.4.2.6.2 Kardiologischer Zusammenhänge*

CRP ist nicht nur ein wichtiger systemischer Inflammationsparameter, sondern hat auch eine entscheidende Beteiligung an der Pathogenese der Atherosklerose (Libby & Ridker, 2006). CRP – das physiologischerweise nicht in der Gefäßwand vorkommt – vermittelt seinen direkten proinflammatorischen Effekt auf das Endothelium durch Aktivierung der proentzündlichen iNOS (induzierbare Stickstoffmonoxid-Synthase) und Hemmung der atheroprotektiven eNOS (endotheliale Stickstoffmonoxid-Synthase). Weiterhin wirkt es prokoagulatorisch durch Hemmung der endothelialen Prostazyklinsynthese und scheint die Apoptose von glatten Muskelzellen mit nachfolgender Plaqueruptur zu fördern (Ikonomidis et al., 2008).

Die kardiologische Bedeutung der klinischen Messung von CRP-Spiegeln hat in den letzten Jahren kontinuierlich zugenommen. In zahlreichen prospektiven Studien wurde CRP als Prädiktor für kardiale Ereignisse und Schlaganfälle postuliert (Karakas & Koenig, 2009). Es wird als eigener Prognosefaktor für kardiale Ereignisse diskutiert (Ikonomidis et al., 2008; Libby & Ridker, 2006; Ridker, 2003). Eine gleichzeitige Betrachtung von

LDL- und CRP-Werten bei einem Patientenkollektiv mit einem intermediärem kardiovaskulärem Risiko könnte laut Ridker und Kollegen (2003) ein vielversprechender Ansatz in der klinischen Praxis sein. Die Annahme untermauernd, wird einer Statintherapie der pleiotrope Effekt einer CRP-Senkung nachgesagt (Karakas & Koenig, 2009). Der Nutzen einer zusätzlichen hsCRP-Bestimmung in der klinischen Praxis wird sowohl für Patienten mit manifester KHK, als auch für klinisch gesunde Patienten diskutiert (Libby & Ridker, 2006). Die Messung des CRP-Werts ist unter den inflammativen Parametern aufgrund der analytischen und assayspezifischen Charakteristika am praxistauglichsten (Myers et al., 2004). Trotz der großen prognostischen Relevanz (Gotsman et al., 2008; Ikonomidis et al., 2008; Ridker, 2003; Yeh & Willerson, 2003) konnte bislang kein Zusammenhang zwischen der Schwere einer KHK und der quantitativen Höhe von CRP gefunden werden (Gotsman et al., 2008). Dennoch könnte die Beurteilung gemessener hsCRP-Werte – unter Berücksichtigung der klassischen kardialen Risikofaktoren – in der Primär- als auch Sekundärprävention von kardialen Erkrankungen bedeutsam sein (Cesari et al., 2003; Ikonomidis et al., 2008).

#### *1.4.2.6.3 Psychoimmunologische Zusammenhänge*

Howren und Kollegen (2009) fanden eine positive Korrelation sowie eine Dosis-Wirkungsbeziehung von erhöhten CRP-Spiegeln und dem Auftreten depressiver Erkrankungen. Zum gleichen Ergebnis eines positiven Zusammenhangs kamen Metaanalysen unter Valkanova und Kollegen (2013) und Steptoe und Kollegen (2007).

## 2. Rationale und Zielsetzung

Schon seit vielen Jahren ist bekannt, dass eine direkte Verbindung zwischen psychosozialen Stresszuständen und der koronaren Herzerkrankung besteht. Kausale Mechanismen sind bisher jedoch nur teilweise nachgewiesen.

Wie eingangs erwähnt, stellen chronisch-entzündliche Veränderungen eine gemeinsame Endstrecke in der Pathogenese depressiver und kardialer Erkrankungen dar. Im beschriebenen Dreiachsenmodell (vgl. Kapitel 1.1) fungieren inflammative Veränderungen als Mediatoren zwischen koronarer Herzkrankheit und psychosozialen Distress. In der Vergangenheit hat sich die quantitative Detektion von frei zirkulierenden Zytokinen als geeignete Messgröße bewährt. Entsprechende Studienergebnisse zur singulären Betrachtung der Inflammationsmarker in Assoziation zur Depression oder zur KHK liegen bereits vor. Eine Untersuchung derselben an einem Patientenkollektiv mit KHK und komorbider Depression gibt es bislang nicht. Demnach wurden in der vorliegenden Untersuchung die Serumkonzentration von fünf Inflammationsparametern – IL-6, IL-8, IL-10, TNF $\alpha$  und CRP – an einem kardial und gleichzeitig depressiv erkrankten Patientenkollektiv bestimmt. Sie wurden in der vorliegenden Studie als Surrogatenendpunkte definiert.

Die aus einer umfassenden Literaturrecherche gewonnenen Hinweise auf mögliche, mediiierende Alters- und Geschlechtseffekte auf die Parameterhöhe wurden hypothetisch getestet.

*Hypothese 1:* Das Geschlecht korreliert mit dem Vorliegen pathologisch erhöhter inflammatorischer Marker.

*Hypothese 2:* Das Lebensalter korreliert mit dem Vorliegen pathologisch erhöhter inflammatorischer Marker.

Ein weiterer Ansatzpunkt zur Identifikation kardiologischer Risikopatienten ist der Zusammenhang zwischen Inflammation und stressassoziierten Psychopathologien. Dementsprechend wurden die Patienten mittels Fragebögen auf das Vorliegen einer überdauernden Typ-D-Persönlichkeit und vitaler Erschöpfung untersucht. Auch die Ausprägung der depressiven Störung wurde ermittelt. Dabei hängen die einzelnen Konstrukte synergetisch zusammen.

*Hypothese 3:* Der Schweregrad der depressiven Erkrankung bei KHK-Patienten korreliert mit dem Vorliegen pathologisch erhöhter inflammatorischer Marker.

*Hypothese 4:* Das Vorhandensein einer vitalen Erschöpfung korreliert mit dem Vorliegen pathologisch erhöhter inflammatorischer Marker.

*Hypothese 5:* Das Vorhandensein einer Typ-D-Persönlichkeit korreliert mit dem Vorliegen pathologisch erhöhter inflammatorischer Marker.

Der Schweregrad der kardialen Erkrankung beeinflusst genauso wie das Bestehen klassischer kardiovaskulärer Risikofaktoren den Verlauf und die Prognose der Krankheit. Es wurde ermittelt, ob Assoziationen zur Höhe einer entzündlichen Belastungsreaktion vorliegen.

*Hypothese 6:* Die Krankheitsschwere nach NYHA-Klassifikation korreliert mit dem Vorliegen pathologisch erhöhter inflammatorischer Marker.

*Hypothese 7:* Das Vorhandensein einer arteriellen Hypertonie/ die Einnahme einer antihypertensiven Medikation korreliert mit dem Vorliegen pathologisch erhöhter inflammatorischer Marker.

*Hypothese 8:* Das Vorhandensein einer Hyperlipidämie/ die Einnahme einer lipidsenkenden Medikation korreliert mit dem Vorliegen pathologisch erhöhter inflammatorischer Marker.

*Hypothese 9:* Das Vorhandensein eines positiven Raucherstatus korreliert mit dem Vorliegen pathologisch erhöhter inflammatorischer Marker.

*Hypothese 10:* Das Vorhandensein eines Diabetes mellitus korreliert mit dem Vorliegen pathologisch erhöhter inflammatorischer Marker.

*Hypothese 11:* Das Vorhandensein eines adipösen Ernährungszustands korreliert mit dem Vorliegen pathologisch erhöhter inflammatorischer Marker.

Neben einem vergleichsweise gehäuften Einsatz in der klinischen Routine, findet sich aus der Zytokinklasse zu IL-6 und TNF $\alpha$  sowie zu dem Akute-Phase-Protein CRP auffallend mehr Forschungsliteratur als zu den anderen Markern (vgl. Kapitel 1.4.2.1; 1.4.2.4; 1.4.2.5). Um die Komplexität des inflammatorischen Systems besser darzustellen und zusätzliche Erkenntnisse zu gewinnen, entschieden wir uns – wie bereits vermehrt in der Literatur gefordert (Cesari et al., 2003; Ikonomidis et al., 2008; Libby & Ridker, 2006) – für einen „multimarker-approach“. Demnach wurden die drei Biomarker, IL-6, TNF $\alpha$  und CRP, in einem gemeinsamen Konstrukt – betitelt als „inflammatorischer Belastungsscore“ – betrachtet und hinsichtlich aller oben genannten Hypothesen getestet.

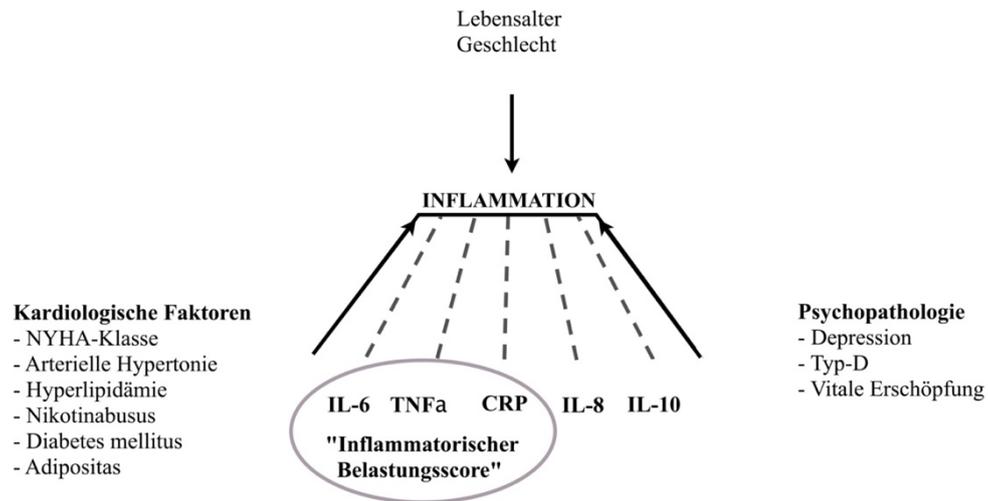


Abbildung 2: Studiendesign

Ziel dieser Studie ist es, den Einfluss inflammatorischer Vorgänge in der Psychokardiologie zu untersuchen. Es sollen bei einem depressiven KHK-Kollektiv erstens inflammatorische Einzelparameter, zweitens – aufgrund der beschriebenen Forschungslücken – der „inflammatorische Belastungsscore“ mit soziodemographischen und psychometrischen Variablen korreliert werden.

## **3. Methodik und Material**

### **3.1 Genehmigung der Studie**

Alle Teilnehmer der SPIRR-CAD-Studie (Albus et al., 2011) unterzeichneten vor Studienteilnahme eine schriftliche Einwilligungserklärung, auch für die Auswertung laborchemischer Untersuchungen. Weiterhin wurde das SPIRR-CAD-Protokoll durch sämtliche lokale Ethik-Kommissionen aller 10 Studienzentren: Berlin, Dresden, Freiburg, Göttingen, Hannover, Heidelberg, Köln, Mainz, München, Nürnberg geprüft.

Die Ethikkommission der Technischen Universität München bewilligte ferner die Realisierung der serologischen Analysen. Die Studie wurde in Einklang mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt und befolgte die Richtlinien zur guten klinischen Praxis (Leitlinie ICHGCP, 1997).

## **3.2 Studienaufbau**

Die Untersuchung zur inflammatorischen Belastungsreaktion depressiver KHK-Patienten war ein Add-on Projekt der Technischen Universität München zur Multicenterstudie SPIRR-CAD – Stepwise Psychotherapy Intervention for Reducing Risk in Coronary Artery Disease (Albus et al., 2011; Herrmann-Lingen et al., 2016). Darin wurde versucht, Zusammenhänge zwischen Psychopathologie und koronarer Herzerkrankung mit Hilfe eines veränderten Inflammationsprofils aufzuzeigen.

### **3.2.1 Die SPIRR-CAD Untersuchung**

Im Folgenden wird kursorisch die „A Stepwise Psychotherapy Intervention for Reducing Risk in Coronary Artery Disease“-Studie (Albus et al., 2011; Herrmann-Lingen et al., 2016) als Basisstudie der hier beschriebenen Untersuchung dargestellt. Hauptziel der Studie war es, ein verbessertes Risikoprofil bei depressiven koronarkranken Patienten zu erlangen.

In der prospektiven, randomisierten Multicenterstudie wurde ein Patientenkollektiv von N = 570 auf eine Veränderung des Depressionsniveaus mittels gestufter Psychotherapie bei KHK-Patienten untersucht. Der Studienzeitraum erstreckte sich über fünf Jahre und wurde im November 2008 begonnen. Die Probanden wurden in eine Experimental- und eine Kontrollgruppe unterteilt. Erstere erhielt über 12 Monate neben der standardisierten kardiologischen Betreuung, eine stufenweise Psychotherapie. Die SPIRR-CAD-Studie vereinte einzel- und gruppentherapeutische sowie psychodynamische und lerntheoretische Konzepte. Die Kontrollintervention blieb auf eine kardiologische Routinebehandlung und eine halbstündige Informationssitzung zu biopsychosozialen Aspekten beschränkt. Ziel der Studie war ein Vergleich zwischen den Effekten einer stufenweise psychodynamischen Therapie bei depressiven Symptomen und der standardisierten kardiologischen Versorgung bei KHK-Patienten. Als primärer Endpunkt wurde die Veränderung der depressiven Symptome – gemessen mittels HADS (Zigmond & Snaith, 1983) – innerhalb von 18 Monaten festgelegt. Weitere Informationen können dem Flussdiagramm der SPIRR-CAD-Studie im Anhang unter 10.1 entnommen werden.

### **3.2.2 „SPIRR-CAD Inflammation“**

Zusätzlich zu den Fragestellungen der SPIRR-CAD Untersuchung (Albus et al., 2011; Herrmann-Lingen et al., 2016) erfolgte am SPIRR-CAD-Patientenkollektiv eine immunologische Evaluation des Inflammationsprofils depressiver KHK-Patienten durch das

zentrale Labor am Münchner Standort. Hierzu wurde eine Blutabnahme kurz nach Studieneinschluss – definiert als Baseline-Zeitpunkt (T0b) – und nach 18 Monaten (T3) durchgeführt. Das Studiendesign ist querschnittlich. Kriterien und sonstige Prozeduren der Studiendurchführung entsprachen der SPIRR-CAD-Basisuntersuchung (Albus et al., 2011; Herrmann-Lingen et al., 2016). Labortechnische Kriterien und die Verwendbarkeit des Probenmaterials für die laborchemischen Analysen waren zusätzlich ausschlaggebend.

### 3.3 Rekrutierung der Studienteilnehmer

Die Rekrutierung der insgesamt N=570 SPIRR-CAD-Studienteilnehmer ereignete sich im Zeitraum zwischen November 2008 und April 2011 an insgesamt 10 Studienzentren in Deutschland (Berlin, Dresden, Freiburg, Göttingen, Hannover, Heidelberg, Köln, Mainz, München, Nürnberg). Es wurden ausschließlich deutschsprachige Männer und Frauen zwischen 18 und 75 Jahren eingeschlossen, die eine diagnostizierte KHK jeglicher Manifestation – von stabiler Angina pectoris bis zum akuten Koronarsyndrom reichend – vorweisen konnten (Albus et al., 2011). Weiterhin wurde ein Koronarangiogramm – zum Nachweis einer mindestens 50% Koronarstenose – innerhalb der letzten drei Monate und ein HADS-Score von mindesten 8 Punkten vorausgesetzt. Der HADS gilt als erprobtes Selbstratingverfahren zur Detektion von ängstlichen und depressiven Symptomen bei physisch kranken Patienten (Zigmond & Snaith, 1983). Die äquivalente deutsche Version stammt von Hermann, Buss und Snaith (1995). Sein Einsatz beim kardiologischen Patienten hat sich in der Vergangenheit bewährt (Albus, Jordan, & Herrmann-Lingen, 2004). Er wird bei einer Punktzahl zwischen acht und zehn als grenzwertig bewertet und ab einem Punktwert von elf spricht man von einem auffälligen Befund.

Die Patienten willigten schriftlich in die Studienteilnahme ein. Probanden mit unzureichenden Deutschkenntnissen, schwerer Herzerkrankung – NYHA IV oder LVEF<20% – oder einem geplanten Herzeingriff innerhalb der kommenden drei Monate sowie anderweitig schwerwiegenden körperlichen Erkrankungen – chronisch entzündliche Krankheiten oder Krebs – wurden von der Studie ausgeschlossen. Dies galt auch bei schweren depressiven Episoden und anderen psychischen Krankheiten wie bipolaren Störungen, Psychosen, Demenz, Alkohol- oder Drogenabusus. Akute suizidale Tendenzen führten ebenso zum Studienausschluss.

Die zum Baselinezeitpunkt gewonnenen Blutproben wurde ab Dezember 2012 bis Frühjahr 2015 ins Deutsche Herzzentrum München verschickt und fachgerecht eingefroren, verwahrt, sortiert und labortechnisch ausgewertet. Das Blutmaterial wurde nur bei Vorliegen im Münchner Zentrallabor, eindeutiger Patientenzuordnung und bei laborchemischer Verwendbarkeit analysiert und statistisch ausgewertet. Hierdurch reduzierte sich die betrachtete Studienpopulation für „SPIRR-CAD Inflammation“ auf eine Anzahl von N=553 Probanden.

## **3.4 Studiendurchführung**

### **3.4.1 Probengewinnung und -verarbeitung**

Zur Vereinheitlichung des Vorgehens bei der Probengewinnung und -verarbeitung in allen teilnehmenden Zentren wurden Standardisierte-Operations-Prozeduren (SOPs) entwickelt und vor Studienbeginn verschickt. Nach diesen erfolgten die venöse Blutentnahme, die Kodierung, die Probenaufbereitung und die Aliquotierung. Demnach wurden die Blutröhrchen nach Entnahme – jeweils 2 Röhrchen Heparinplasma, entsprechend 2x8ml – zum festgelegten Zeitpunkt T0b umgehend ins Labor gebracht, nach spätestens 15 min zentrifugiert und schließlich in Sekundärröhrchen aliquotiert. Es kam zur Verteilung von vier gleichen Volumina in 4x2ml Sekundärröhrchen. Die Prozessierung erfolgte durch hierfür geschulte Mitarbeiter/-innen, in der Regel Fachpersonal. Weiterhin wurden von der Studienzentrale Göttingen einheitliche Etiketten zur Identifizierung der Primär- und Sekundärröhrchen sowie ein Kodierungsbogen zur Verfügung gestellt. Dieser enthielt den vorgedruckten Nummerierungscode des Zentrallabors, den Abnahmezeitpunkt T0b und T3, den Studienort sowie die eindeutige 4-stellige SPIRR-CAD Patientenidentifikationsnummer. Folglich wurde ein doppeltes Kodierungssystem – aufgrund der Gefahr von Verbleichung oder Auflösung bei der tiefen Einfriertemperatur von minus 70°C – auf den Etiketten verwendet. Zum einen sollte die eindeutige SPIRR-CAD-Patientenidentifikationsnummer von den Studienassistenten eingetragen werden, zum anderen wurde ein unabhängiger (Münchner) Zentrallabor-Nummerierungscode im Voraus gedruckt. Anschließend wurden die vier pro Patient gewonnenen Sekundärröhrchen bei -70°Celsius gelagert. Die Proben wurden bis Dezember 2012 ins Münchner Zentrallabor transportiert und ab Sommer 2013 systematisch sortiert.

### **3.4.2 Laboranalyse und immunologische Verfahren**

Die Messungen erfolgten ab Sommer 2013 bis Mitte 2014 im Labor des Deutschen Herzzentrums München durch professionell ausgebildete Labormitarbeiter/-innen. Die laborchemischen Analysen wurden erst vorgenommen, als alle benötigten Proben verfügbar, eindeutig identifiziert und in nach Studienorten der multizentrischen Studie geordneten Gruppen aufgetaut waren. Als Probenmaterial diente Heparin-Plasma. Für alle Parameter wurden die IMMULITE- und IMMULITE 1000-Systeme der Firma Siemens Healthcare Diagnostics verwendet (Siemens Healthineers). Hierbei handelte es sich um Festphasen-Chemilumineszenz-immunometrische Assays. Mittels in-vitro Diagnostik wurde eine quantitative Bestimmung der Parameterkonzentration vorgenommen.

Messungen unterhalb der Nachweisgrenzen wurden auf einen festen Zahlenwert mit drei Nachkommastellen gesetzt, um sie als gültige Werte in die statistische Auswertung einbeziehen zu können. Genauere Informationen zu den parameterabhängig verwendeten Assay-Prinzipien mit Einheit, Messbereich, analytischer Sensitivität und Zahlenwert bei Unterschreitung der Nachweisgrenze können Tabelle 1 entnommen werden.

Tabelle 1: Übersicht zur in-vitro Diagnostik der IMMULITE Systeme der Firma Siemens mit parameter-spezifischen Informationen

Parameter	Assay-Prinzip	Einheit	Messbereich	Analytische Sensitivität	Zahlenwert bei Unterschreitung der Nachweisgrenze
<b>IL-6</b>	Sequentieller Festphasen CLIA	pg/ml	> 2,00 bis 1000	2	1,999
<b>IL-8</b>	Festphasen, Zweiphasen CLIA	pg/ml	> 5,00 bis 1000	2	4,999
<b>IL-10</b>	Enzymatischer immunometrischer Festphasen CLIA	pg/ml	> 5,00 bis 1000	1	4,999
<b>TNF<math>\alpha</math></b>	Festphasen CLIA	pg/ml	> 4,00 bis 1000	1,7	3,999
<b>hsCRP</b>	Festphasen CLIA	mg/l	> 0,3 bis 100	0,1	0,299

Die Inflammationsvariablen wurden zur Bestimmung der entzündlichen Belastungsreaktion in „normwertig“ entsprechend unterhalb des Cut-off-Wertes versus „auffällig“ entsprechend oberhalb des Cut-off-Wertes dichotomisiert. Die Cut-off-Werte wurden basierend auf Herstellerangaben (Siemens Healthineers, 2016) und in Rücksprache mit der Laborleitung des Deutschen Herzzentrums unter Beachtung laborinterner Referenzbereiche definiert.

Da sämtliche Inflammationsparameter zum Baselinezeitpunkt (T0b) nicht normalverteilt waren, erfolgte die Definition von „Ausreißern“ nach dem Theorem von Tschebyscheff (Lohninger, 2012). Demnach wurden Werte außerhalb des Intervalls von vier Standardabweichungen ober-/ unterhalb des Mittelwertes als „Ausreißer“ betrachtet.

Für die Inflammationsparameter der vorliegenden Arbeit wurden lediglich Obergrenzen zur Definition von „Ausreißern“ festgelegt. Untergrenzen ergaben sich durch die labor- und herstellerepezifischen Nachweisgrenzen. In Tabelle 2 sind die parameterspezifischen Nachweisgrenzen, auffällige Werte und die oberen Ausreißergrenzen gelistet.

Tabelle 2: Parameterspezifische Nachweisgrenzen, auffällige Werte und obere Ausreißergrenzen

<b>Parameter</b>	<b>normwertig</b>	<b>auffällig</b>	<b>Obere Ausreißergrenze</b>
<b>IL-6</b> in pg/ml	≤ 3.4	> 3.4	> 20,5
<b>IL-8</b> in pg/ml	≤ 15.0	> 15.0	> 46,0
<b>IL-10</b> in pg/ml	≤ 9.1	> 9.1	> 50,0
<b>TNFα</b> in pg/ml	≤ 8.1	> 8.1	> 20,0
<b>hsCRP</b> in mg/l	≤ 3.0	> 3.0	> 26,9

Drei Parameter – darunter IL-6, TNFα und hsCRP – wurden zur Berechnung eines „inflammatorischen Belastungsscores“ herangezogen (vgl. Kapitel 2). Hierfür wurde die Anzahl der „auffälligen“ Werte gezählt, mit jeweils einem Punkt bewertet und ein Wertebereich von 0 bis maximal 3 definiert. Je nach Punktzahl wurde der „inflammatorische Belastungsscore“ mit „nicht erhöht“ entsprechend 0 Punkte, „leicht erhöht“ entsprechend 1 Punkt, „mäßig erhöht“ entsprechend 2 Punkte und „stark erhöht“ entsprechend 3 Punkte bewertet. Ergab sich beispielsweise für IL-6 die Kategorie „auffällig“ und für TNFα sowie hsCRP die Kategorie „normwertig“, wurde ein „inflammatorischer Belastungsscore“ von „leicht erhöht“ (entsprechend 1 Punkt) festgelegt.

### 3.4.3 Datenverarbeitung und verwendete Software

Zur Dokumentation der gewonnenen Messergebnisse wurden im Labor Excel-Arbeitsmappen verwendet. Nachfolgend erfolgte durch zwei Studienmitarbeiter parallel die Übertragung der laborchemisch gemessenen Parameterergebnisse in zwei voneinander unabhängige Excel-Tabellen. Hierbei wurde zur Patientenidentifizierung die SPIRR-CAD-Patientennummer – welche zuvor auf Übereinstimmung mit der (Münchner) Zentrallabornummer überprüft wurde – verwendet. Ein Übereinanderlegen der zwei Excel-Tabellen erlaubte das Herausfiltern und Kontrollieren von möglichen Eingabefehlern. Nach Anlage einer korrigierten Excel-Tabelle konnte diese mit dem zentralen psychometrischen Datensatz in einer SPSS-Datei zusammengeführt und für die statistischen Analysen bereitgestellt werden.

### 3.4.4 Fragebögen und Scoringssysteme

Zur Erfassung psychosozialer Patientenmerkmale wurde der zentrale psychometrische Datensatz der SPIRR-CAD-Untersuchung herangezogen (Albus et al., 2011). Dieser bestand zum Baselinezeitpunkt T0b aus 14 psychometrischen Erhebungsinstrumenten sowie darin enthaltenen Zusatzangaben zu den untersuchten Personen. Nachfolgende Scoringssysteme und Fragebögen wurden ausgewählt und für die in der Arbeit dargestellten Analysen verwendet:

#### ***3.4.4.1 Geschlechts- und Alterseffekte***

Das Geschlecht wurde erfasst. Zur Ermittlung eines altersspezifischen Zusammenhangs wurden vier Altersgruppen erstellt. Probanden „unter dem 50. Lebensjahr“, im Alter zwischen „51 und 60 Jahren“, im Alter zwischen „61 und 70 Jahren“ und Probanden „über dem 70. Lebensjahr“.

#### ***3.4.4.2 Psychometrische Instrumente***

Im Folgenden werden die einzelnen Messinstrumente, deren Subskalen, Auswertung und psychometrische Eigenschaften vorgestellt. Die Auswahl der Fragebögen erfolgte zum einen aufgrund der Konstruktvalidität, zum anderen durch den Einsatz in Studien mit vergleichenden Fragestellungen (vgl. Kapitel 1.2.2.3). In der SPIRR-CAD Untersuchung wurden weitere psychometrische Daten erhoben, diese werden in anderen Arbeiten analysiert werden (Herrmann-Lingen et al., 2016). Im Anhang 10.3 bis 10.5 finden sich Druckversionen der einzelnen Fragebögen.

##### ***3.4.4.2.1 Hamilton Depression Scale***

Die Hamilton Depressionsskala (vgl. Kapitel 10.3) ist ein seit über 40 Jahren etabliertes Fremdbeurteilungsverfahren, das zur Einschätzung des Schweregrades einer bereits diagnostizierten Depression dient (Bagby, Ryder, Schuller, & Marshall, 2004; Hamilton, 1960; Hamilton, 1967; Scalarum, 2005). Im Jahr 1977 wurde sie ins Deutsche übertragen (CIPS, 1977). Es existieren verschiedene Versionen mit 17-, 21- oder 24-Items (Baumann, 1976; Hamilton, 1960; Hamilton, 1967) mit jeweils 3- oder 5-Einstufungskategorien (Baumann, 1976). Sie wird mittels eines maximal 15-minütigen Patienteninterviews erhoben. Es werden die Ausprägung verschiedener klinischer Symptombereiche während der Zeitspanne der letzten sieben Tage bewertet (Hamilton, 1960). In der Literatur wurde die hohe inhaltliche Heterogenität der Hamilton-Skala mit Fokussierung auf überwiegend körperlich betonte Symptome kritisiert (Maier, Philipp, & Gerken, 1985). Verkürzte Versionen mit Konzentration auf die Kernelemente konnten eine effektivere Detektion depressiver Symptome aufweisen (Bagby et al., 2004). Demnach verwendeten wir für die vorliegenden Analysen die 17-Item-Version. Die Auswertung erfolgte in zwei Kategorien. Ab einem erreichten Punktwert von 14 wurde der Proband in die Kategorie „moderate bis schwere Depression“ und zwischen 0 und 13 Punkten als „keine bis milde Depression“ eingestuft. Die Reliabilität wird als befriedigend eingeschätzt (Baumann, 1976; Maier et al., 1985). Maier und Kollegen (1985) fanden in ihrer Analyse von drei Stichproben einen Konsistenzkoeffizienten – entsprechend einer inneren Konsistenz nach

Cronbach alpha von 0,72-0,83 – im gewünschten Bereich. Auch wenn die Validität der Hamilton Depression Skala mehrfach kontrovers diskutiert wurde (Bagby et al., 2004; Maier et al., 1985), wird sie international als einer der Standardinstrumente zur Beurteilung des Therapieverlaufes depressiver Störungen genutzt (Hautzinger, de Jong-Meyer, Treiber, & Rudolf, 1996; Keller et al., 2000; Maier et al., 1985) und wird auch bei kardiologischen Patienten häufig verwendet (Ceccarini, Manzoni, & Castelnuovo, 2014; Freedland et al., 2002; Koszycki, Lafontaine, Frasure-Smith, Swenson, & Lespérance, 2004; Lespérance et al., 2007).

#### 3.4.4.2.2 Type-D Scale (-14 Items)

Das Vorhandensein eines Typ-D-Persönlichkeitsprofils wurde mithilfe des standardisierten DS-14-Selbstratingfragebogen (Denollet, 2005) erhoben. Das Typ-D-Persönlichkeitsprofil setzt sich aus den Persönlichkeitsmerkmalen negative Affektivität und soziale Inhibition zusammen. Die 14-Item-Skala zum Typ-D wurde von der belgisch-niederländischen Arbeitsgruppe um Denollet (2005) entworfen. Grande und Kollegen (2004) übersetzten diese 2004 in eine deutschsprachige Version und überprüften deren Validität und Eignung an einem Patientenkollektiv von 2421 Probanden. Es zeigten sich gute teststatistische Kennwerte. Der DS-14 (vgl. Kapitel 10.4) ist nachgewiesenermaßen für klinische und nicht-klinische Stichproben geeignet. Er weist mit einem Cronbach's alpha von 0,86 für die Subskala soziale Inhibition, beziehungsweise 0,87 für die Subskala negative Affektivität eine zufriedenstellende Reliabilität und Validität auf (Grande et al., 2004).

Ursprünglich wurden zur Messung des Typ-D-Persönlichkeitsprofils zwei verschiedene Messinstrumente verwendet, aus denen letztlich ein einziges ökonomisches, valides und reliables Messinstrument mit zwei Subskalen erstellt wurde. Die zweifaktorielle Struktur – bestehend aus jeweils 7 Items für negative Affektivität und soziale Inhibition – ist bei der Transformation ins Deutsche erhalten geblieben. Bei jedem Item wählt der Proband auf einer fünfstufigen Likert-Skala einen Wert zwischen 0 entsprechend "trifft überhaupt nicht zu" bis 4 entsprechend "trifft voll und ganz zu" aus. Für jede der Subskalen kann ein Ergebnis zwischen 0 und 28 Punkten erreicht werden. Bei der Auswertung wird auf beiden Skalen jeweils ein Cut-Off von  $\geq 10$  angewendet. Hier hat die Skala die höchste Messpräzision (Grande et al., 2004). Wenn der Patient in der aufgeführten Untersuchung auf beiden Subskalen oberhalb des Cut-Off-Wertes lag, wurde er als „Typ-D vorhanden“ definiert. Demnach erfolgte die Auswertung dichotom nach Vorliegen einer Typ-D-Persönlichkeit.

Der Einsatz an kardiologischen Stichproben ist sehr häufig und wird in Kapitel 1.2.2.3 beschrieben. Der DS-14 liefert dabei konsistente Ergebnisse (Denollet et al., 2003; Grande et al., 2004; Hausteiner et al., 2010; Pedersen et al., 2004).

#### *3.4.4.2.3 Maastricht Questionnaire*

Appels und Mulders entwickelten 1987 im Rahmen der Rotterdam-Civil-Servants-Studie den Maastricht Fragebogen zur Messung des Vorliegens einer vitalen Erschöpfung (vgl. Kapitel 10.5). Sie wurden von dem Gedanken geleitet, dass sich ein drohendes kardiales Ereignis durch körperliche Warnsymptome ankündigt. Der Fragebogen ist eine Selbstratingskala bei welcher 21 Fragen mit „ja“, „nein“ oder „?“ beantwortet, dementsprechend bepunktet – „ja“ entsprechend 2 Punkte, „?“ entsprechend 1 Punkt, „nein“ entsprechend 0 Punkte, umgekehrte Punkteverteilung bei den Fragen 9 und 14 – und zu einer Gesamtpunktzahl addiert werden. Es können Punktwerte zwischen 0 und 42 erreicht werden. Bei einer Punktzahl über dem Median wird vom Vorliegen einer vitalen Erschöpfung gesprochen (Appels et al., 1987; Shahid, Wilkinson, Marcu, & Shapiro, 2011). In der Arbeit wurde eine Punktzahl von 19 oder größer als auffällig gewertet und als „vitale Erschöpfung vorhanden“ definiert. Sie hat in der Vergangenheit signifikante Zusammenhänge zu zukünftigen Symptomen einer Angina und kardialen Ereignissen gezeigt (Shahid et al., 2011). In verschiedenen Untersuchungen mit der deutschen Version des Maastricht Questionnaire ergab sich, dass das Vorliegen einer vitalen Erschöpfung mit der Schwere der kardialen Erkrankung, einer komorbiden Depression und dem gleichzeitigen Vorliegen einer Typ-D-Persönlichkeit in Verbindung gebracht werden kann (Herrmann-Lingen et al., 2005; Pedersen & Middel, 2001). Laut Appels und Kollegen (2000) könnten mittels Verwendung des MQ mögliche Interaktionen zwischen kardialer Grunderkrankung, depressiver Störung und inflammativen Vorgängen ermittelt werden. Die Reliabilität des Fragebogens, gemessen anhand der internen Konsistenz, ist mit einem Cronbach's alpha von 0,89 als hoch zu werten. Die konvergente Validität wurde mittels Korrelation ( $r = 0,92$ ) zum bereits als prädiktiv für Herzinfarkte etablierten 37-Item-Fragebogen der „Imminent-Myocardial-Infarction-Rotterdam-Studie“ nachgewiesen, allerdings waren hierbei 16 Fragen identisch (Appels et al., 1987).

#### *3.4.4.3 Kardiologische Faktoren*

Die koronar erkrankten Probanden wiesen verschiedene kardiale Studienindikationen auf, welche von einer stabilen Angina pectoris bis hin zum akuten Myokardinfarkt reichten.

#### *3.4.4.3.1 NYHA-Klassen*

Zur Evaluation der somatischen Krankheitsschwere der untersuchten Probanden wurde die klinische Stadieneinteilung der New York Heart Association (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V., 2012) verwendet und auf Korrelation zu den Inflammationsparametern und dem „inflammatorischen Belastungsscore“ untersucht. Sie ist ein funktionelles Klassifizierungssystem, das den Schweregrad der Herzerkrankung anhand von Symptomen und Belastbarkeit der Patienten im Alltag wiedergibt. Ein vierstufiges Modell, unterteilt in Stadium I bis IV, misst die Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit durch belastungsabhängiges Auftreten von Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Dyspnoe und Angina pectoris. Während im NYHA Stadium I noch keine körperlichen Einschränkungen durch die Herzerkrankung auftreten, sind diese im NYHA Stadium II bei alltäglicher körperlicher Belastung, im NYHA Stadium III bei geringer körperlicher Belastung und im NYHA Stadium IV bei allen körperlichen Tätigkeiten und in Ruhe vorhanden (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V., 2012).

#### *3.4.4.3.2 Klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren*

Weiterhin erfolgte die Einteilung nach den klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren: Arterieller Hypertonus, Hyperlipidämie, Nikotinabusus, Diabetes mellitus und Adipositas (vgl. Kapitel 10.6).

Das Vorliegen einer Zuckerstoffwechselstörung im Rahmen eines Diabetes mellitus, eine vorhandene arterielle Hypertonie oder die Einnahme antihypertensiver Medikamente sowie einer bestehenden Hyperlipidämie oder die Einnahme lipidsenkender Medikamente sowie ein positiver Raucherstatus wurden mittels Fragebogen – beziehungsweise Anamneseangaben aus den Patientenakten (vgl. Kapitel 10.6) erhoben – mit „ja“ oder „nein“ angegeben und dichotom ausgewertet. Zur Feststellung eines adipösen Ernährungszustandes wurde der BMI verwendet und die Studienkohorte in zwei Gruppen unterteilt. Ein „BMI unter 30“ galt als nicht adipös, wohingegen ein „BMI von größer als 30“ als bestehende Adipositas (World Health Organization, 2017a) eingestuft wurde.

### **3.5 Statistische Methoden**

Die statistischen Analysen erfolgten mit dem Statistikprogramm SPSS (Version 22.0). Zur Stichprobenbeschreibung wurden Häufigkeitstabellen mit Mittelwerten und Standardabweichungen, Minima und Maxima sowie absolute und relative Häufigkeiten erstellt.

Bei fehlender Normalverteilung der Inflammationsvariablen im Kolmogorov-Smirnov-Test wurden die Subgruppen-Analysen bei zwei Untergruppen mittels t-Tests und ab drei Untergruppen mittels F-Testungen vorgenommen. Es handelte sich um unabhängige Stichproben.

Mithilfe von Pearsons Chi-Quadrat-Test wurden die hypothetisch angenommenen Effekte von Alter und Geschlecht sowie psycho- und kardioimmunologische Einflussfaktoren auf eine pathologische Inflammationsreaktion ermittelt. Bei Unterschreitung des auf 5% festgelegten Signifikanzniveaus wurde eine Abhängigkeit der getesteten Variablen mit einer pathologischen Erhöhung des Inflammationsparameters oder des „inflammatorischen Belastungsscores“ angenommen.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Stichprobenbeschreibung

Insgesamt konnten im Rekrutierungszeitraum von knapp 30 Monaten in 10 Studienzentren und unter Beachtung der oben genannten Einschlusskriterien 570 Personen in die Studie SPIRR-CAD-Inflammation eingeschlossen werden. Davon lagen Angaben für 553 Probanden sowohl in mindestens einem psychodiagnostischen Fragebogen als auch bei mindestens einem Inflammationswert vor. Sofern in den Inflammationsvariablen Ausreißerwerte (vgl. Kapitel 3.4.2 und 4.1.4) auftraten, wurden diese Ausreißer von der Auswertung des jeweiligen Inflammationsparameters ausgeschlossen. Dadurch kam es parameterabhängig zu einer Reduktion der eingeschlossenen Probanden.

#### 4.1.1 Soziodemographische Daten

In der Geschlechterverteilung fiel eine Dominanz der männlichen Teilnehmer mit 79% auf. Das mittlere Alter betrug 59,1 Jahre (SD = 9,50 Jahre). Der jüngste Studienteilnehmer war 23 Jahre alt, wohingegen das maximale Alter bei 75 Jahren lag. Weitere Daten zur soziodemographischen Kohortenbeschreibung können Tabelle 3 entnommen werden.

Tabelle 3: Demografische Charakteristika zum Baseline-Zeitpunkt (T0b)

<b>Merkmal</b>	<b>Häufigkeit (n)</b>	<b>Prozent (%)</b>
<b>Geschlechterverteilung</b>		
Männlich	437	79
Weiblich	116	21
<b>Altersgruppen</b>		
Bis 50 Jahre	112	20,3
51 – 60 Jahre	183	33,1
61 – 70 Jahre	189	34,2
Über 70 Jahre	69	12,5
<b>Sozioökonomischer Status</b>		
Niedrig	233	46,0
Mittel	150	29,6
Hoch	124	24,5
<b>Familienstand</b>		
Verheiratet, mit Ehepartner zusammen lebend	347	66,1
Verheiratet, von Ehepartner getrennt lebend	28	5,3
Ledig	56	10,7
Geschieden	63	12,0
Verwitwet	31	5,9
<b>Erwerbstätig</b>		
Nein	301	59,8
Ja	202	40,2

#### 4.1.2 Verteilung der psychopathologischen Variablen

Zur Beschreibung psychosozialer Variablen wurden wie oben beschrieben die Hamilton-Depressionsskala, der Maastricht-Fragebogen und die DS14-Skala verwendet (vgl. Kapitel 1.2.2.3 und 3.4.4.2).

Für die verwendete Hamilton-Skala ergab sich ein Mittelwert von 10,4 (SD = 6,03) und 24,4% der Studienteilnehmer litten unter einer „moderaten bis schweren Depression“. Weiterhin konnte bei knapp zwei Drittel der Kohorte ein Zustand der vitalen Erschöpfung – mit einem Mittelwert von 25,5 (SD = 10,56) – nachgewiesen werden. Insgesamt 329 Probanden waren Typ-D positiv. Tabelle 4 beschreibt dabei die Patientenverteilung auf das Vorliegen einer Psychopathologie.

Tabelle 4: Psychopathologische Charakteristika zum Baseline-Zeitpunkt (T0b)

Fragebogen	Häufigkeit (n)	Prozent (%)
<b>HAMD: Depression</b>		
Keine bis milde Depression	415	75,6
Moderate bis schwere Depression	134	24,4
<b>MQ: Vitale Erschöpfung</b>		
Unauffällig	152	29,2
Auffällig	369	70,8
<b>DS-14: Typ-D-Persönlichkeit</b>		
Nein	224	40,5
Ja	329	59,5

#### 4.1.3 Verteilung der kardiovaskulären Faktoren

Die dominierenden NYHA-Stadien waren mit kumulativ 81,8% die Klassen I und II. Ein Viertel der Probanden hatte einen Diabetes mellitus vorzuweisen. Immerhin 88,8% der Teilnehmer litten unter einer arteriellen Hypertonie oder nahmen eine antihypertensive Medikation ein. Eine ähnliche Prävalenz ergab sich für das Vorliegen einer Hyperlipidämie oder die Einnahme einer lipidsenkenden Medikation. Jeder dritte Patient war Raucher. Ein Drittel der Teilnehmer konnten mit einem „BMI von über 30“ als adipös eingestuft werden. Eine genaue Beschreibung der kardiovaskulären Merkmale findet sich in Tabelle 5.

Tabelle 5: Klinische Charakteristika zum Baseline-Zeitpunkt (T0b)

<b>Merkmale</b>	<b>Häufigkeit (n)</b>	<b>Prozent (%)</b>
<b>Kardiales Ereignis</b>		
Stabile Angina pectoris	229	46,8
Instabile Angina pectoris	143	29,2
Akuter Myokardinfarkt ohne ST-Hebung	56	11,5
Akuter Myokardinfarkt mit ST-Hebung	61	12,5
<b>NYHA-Klasse</b>		
I	191	35,9
II	244	45,9
III	93	17,5
IV	4	0,8
<b>Diabetes mellitus</b>		
Nein	405	75,3
Ja	133	24,7
<b>Arterielle Hypertonie/ Antihypertensive Medikation</b>		
Nein	61	11,2
Ja	483	88,8
<b>Hyperlipidämie/ Lipidsenkende Medikation</b>		
Nein	66	12,5
Ja	463	87,5
<b>Raucher</b>		
Nein	369	67,2
Ja	180	32,8
<b>BMI</b>		
Bis 30	372	68,9
Über 30	168	31,1

#### 4.1.4 Verteilung der Inflammationsparameter

Für keinen der untersuchten Inflammationsparameter konnte eine Normalverteilung mittels des Kolmogorov-Smirnov-Tests ermittelt werden (Tabelle 6).

Tabelle 6: Verteilung der Inflammationsvariablen zum Baseline-Zeitpunkt (T0b)

<b>Parameter</b>	<b>n gültig</b>	<b>n fehlend</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>SD</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>
<b>IL-6</b> (pg/ml)	534	19 (7)	3,3	2,46	2,0	19,6
<b>IL-8</b> (pg/ml)	535	18 (5)	6,4	4,03	5,0	44,9
<b>IL-10</b> (pg/ml)	537	16 (5)	5,7	3,43	5,0	43,9
<b>TNF<math>\alpha</math></b> (pg/ml)	534	19 (6)	7,7	2,60	4,0	19,8
<b>hsCRP</b> (mg/l)	527	26 (15)	3,9	4,36	0,3	25,0

Die hypothesengeleitete Auswertung der Inflammationswerte erfolgte dichotom unter Beachtung der zuvor definierten Grenzwertbereiche (vgl. Kapitel 3.4.2 und Tabelle 7). Mit 43,5% konnte hsCRP in der SPIRR-CAD-Kohorte am häufigsten nachgewiesen werden (Tabelle 7). Auch TNF $\alpha$  (36,0%) und IL-6 (25,8%) kamen gehäuft unter den Probanden vor (Tabelle 7).

Tabelle 7: Kategoriale Verteilung der Inflammationsvariablen zum Baseline-Zeitpunkt (T0b)

Parameter	Häufigkeit (n)	Prozent (%)
<b>IL-6 (pg/ml)</b>		
≤ 3,4	396	74,2
> 3,4	138	25,8
<b>IL-8 (pg/ml)</b>		
≤ 15,0	523	97,8
> 15,0	12	2,2
<b>IL-10 (pg/ml)</b>		
≤ 9,1	514	92,9
> 9,1	23	4,3
<b>TNFα (pg/ml)</b>		
≤ 8,1	324	64,0
> 8,1	192	36,0
<b>hsCRP (mg/l)</b>		
≤ 3,0	298	56,5
> 3,0	229	43,5

#### 4.1.5 Verteilung des „inflammatorischen Belastungsscores“

Der Mittelwert des „inflammatorischen Belastungsscores“ lag bei 1,0 (SD = 0,97). Wie in Abbildung 3 ersichtlich wird, konnte für 62,5% der Teilnehmer mindestens ein „leicht erhöhter“ „inflammatorischer Belastungsscore“ gemessen werden.

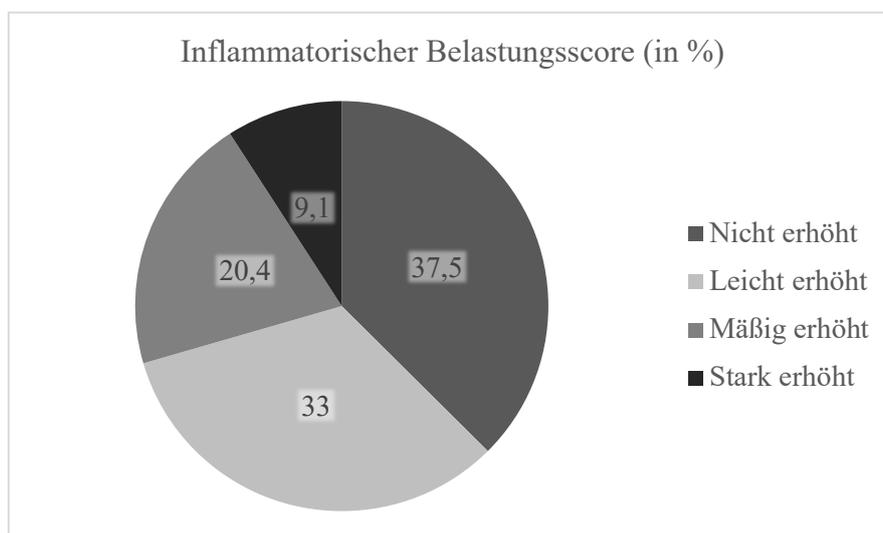


Abbildung 3: Vierstufige Verteilung des „inflammatorischen Belastungsscores“ zum Baseline-Zeitpunkt (T0b) (Relative Häufigkeiten)

## 4.2 Hypothesengeleitete Analysen

### 4.2.1 Alters- und Geschlechtseffekte

In der Analyse der soziodemographisch bedingten Veränderungen der Inflammationswerte wurden zunächst die alters- und geschlechtsspezifischen Ausgangsbedingungen der Probanden betrachtet.

Hierzu ging *Hypothese 1* davon aus, dass es abhängig vom Geschlecht zu einer pathologischen Alteration der entzündlichen Aktivität kommt. Weder einer der fünf Inflammationsparameter, noch der „inflammatorische Belastungsscore“ zeigte signifikante Unterschiede zwischen den Geschlechtern. Somit konnte Hypothese 1 für alle Inflammationsvariablen und den Score nicht bestätigt werden (vgl. Tabelle 8).

Tabelle 8: Geschlechtseffekte der dichotomisierten Inflammationsvariablen und des „inflammatorischen Belastungsscores“

<b>Parameter</b>	<b>Männlich</b>	<b>Weiblich</b>	<b>Signifikanz</b>
	n (%)	n (%)	
<b>IL-6 (pg/ml)</b>			p = 0,513
≤ 3,4	308 (73,5)	88 (76,5)	
> 3,4	111 (26,5)	27 (23,5)	
<b>IL-8 (pg/ml)</b>			p = 0,267
≤ 15,0	410 (97,4)	113 (99,1)	
> 15,0	11 (2,6)	1 (0,9)	
<b>IL-10 (pg/ml)</b>			p = 0,513
≤ 9,1	406 (96,0)	108 (94,7)	
> 9,1	17 (4,0)	6 (5,3)	
<b>TNFα (pg/ml)</b>			p = 0,606
≤ 8,1	266 (63,5)	76 (66,1)	
> 8,1	153 (36,5)	39 (33,9)	
<b>hsCRP (mg/l)</b>			p = 0,653
≤ 3,0	232 (56,0)	66 (58,4)	
> 3,0	182 (44,0)	47 (41,6)	
<b>“Inflammatorischer Belastungsscore”</b>			p = 0,664
0	149 (36,9)	44 (39,6)	
1	131 (32,4)	39 (35,1)	
2	87 (21,5)	18 (16,2)	
3	37 (9,2)	10 (9,0)	

*Hypothese 2* postulierte, dass ein fortgeschrittenes Lebensalter mit pathologisch erhöhten Inflammationsvariablen und einer gesteigerten entzündlichen Belastungsreaktion einhergeht. Für IL-6 (p = 0,129), IL-8 (p = 0,837), IL-10 (p = 0,545) und hsCRP (p = 0,100) konnte die Hypothese nicht bestätigt werden (Tabelle 9).

Der Anteil derjenigen mit erhöhten TNF $\alpha$ -Werten war in den vier Altersgruppen signifikant unterschiedlich ( $p < 0,001$ ) (Abbildung 4, Tabelle 9). Den höchsten Anteil zeigte die Gruppe der über 70-jährigen mit 58,2% im Vergleich zu 36,0% in der Gesamtgruppe, während in der Altersgruppe bis 50 Jahre lediglich 19,6% im Vergleich zu 36,0% in der Gesamtgruppe erhöhte TNF $\alpha$ -Werte aufwiesen (Abbildung 4, Tabelle 9).

Auch der „inflammatorische Belastungsscore“ war signifikant ( $p < 0,001$ ) mit dem Alter assoziiert (Abbildung 5, Tabelle 9). Unter den jüngeren Probanden waren diejenigen mit einem „nicht erhöhten“ oder „leicht erhöhten“ Score überrepräsentiert. Demzufolge hatten 82,4% der unter 50-Jährigen einen Score von „0“ oder „1“ vorzuweisen (Abbildung 5, Tabelle 9). Hingegen traten Patienten mit einem „mäßig erhöhten“ und „stark erhöhten“ „inflammatorischen Belastungsscore“ – von „2“ bei 35,9% im Vergleich zu 20,4% in der Gesamtgruppe und von „3“ bei 18,8% im Vergleich zu 9,1% in der Gesamtgruppe – vermehrt in der Gruppe der über 70-Jährigen auf (Abbildung 5, Tabelle 9).

Tabelle 9: Alterseffekte der dichotomisierten Inflammationsvariablen und des „inflammatorischen Belastungsscores“

<b>Parameter</b>	<b>bis 50 Jahre</b>	<b>51-60 Jahre</b>	<b>61-70 Jahre</b>	<b>Über 70 Jahre</b>	<b>Signifi- kantz</b>
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
<b>IL-6 (pg/ml)</b>					$p = 0,129$
≤ 3,4	83 (78,3)	137 (77,0)	134 (72,8)	42 (63,6)	
> 3,4	23 (21,7)	41 (23,0)	50 (27,2)	24 (36,4)	
<b>IL-8 (pg/ml)</b>					$p = 0,837$
≤ 15,0	104 (98,1)	171 (97,2)	183 (98,4)	65 (97,0)	
> 15,0	2 (1,9)	5 (2,8)	3 (1,6)	2 (3,0)	
<b>IL-10 (pg/ml)</b>					$p = 0,545$
≤ 9,1	101 (94,4)	169 (94,9)	177 (96,2)	67 (98,5)	
> 9,1	6 (5,6)	9 (5,1)	7 (3,8)	1 (1,5)	
<b>TNF<math>\alpha</math> (pg/ml)</b>					$p < 0,001$
≤ 8,1	86 (80,4)	111 (63,1)	117 (63,6)	28 (41,8)	
> 8,1	21 (19,6)	65 (36,9)	67 (36,4)	39 (58,2)	
<b>hsCRP (mg/l)</b>					$p = 0,100$
≤ 3,0	66 (62,9)	98 (55,7)	105 (58,3)	29 (43,9)	
> 3,0	39 (37,1)	78 (44,3)	75 (41,7)	37 (56,1)	
<b>“Inflammatorischer Belastungsscore”</b>					$p < 0,001$
0	44 (42,3)	64 (37,4)	70 (39,8)	15 (23,4)	
1	42 (40,4)	57 (33,3)	57 (32,4)	14 (21,9)	
2	17 (16,3)	38 (22,2)	27 (15,3)	23 (35,9)	
3	1 (1,0)	12 (12,5)	22 (12,5)	12 (18,8)	

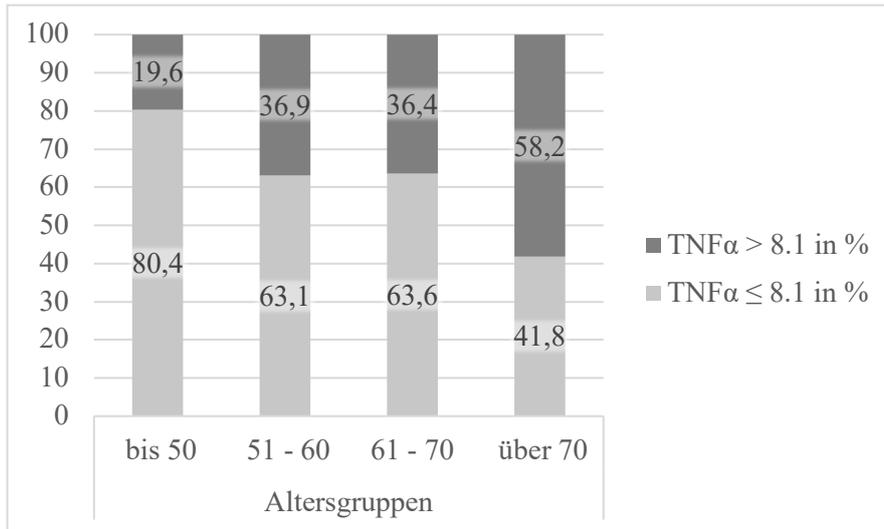


Abbildung 4: TNFα dichotomisiert nach Altersgruppen (Relative Häufigkeiten)

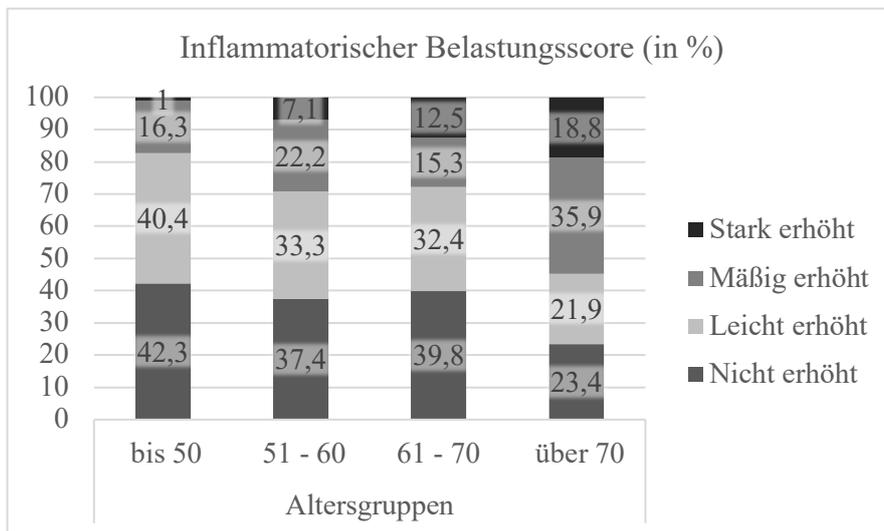


Abbildung 5: „Inflammatorischer Belastungsscore“ nach Altersgruppen (Relative Häufigkeiten)

#### 4.2.2 Psychoimmunologische Hypothesen

Der zweite Hypothesenblock befasste sich mit der Ausprägung der Inflammationsvariablen und des „inflammatorischen Belastungsscores“ in Bezug zu dem Vorhandensein von psychopathologischen Merkmalen.

In *Hypothese 3* wurde eine Korrelation zwischen der Depressionsschwere und einer pathologischen Erhöhung der Inflammationsparameter angenommen. Für die einzelnen Inflammationsvariablen bestätigte sich die Annahme nicht (Tabelle 10).

Jedoch ergab sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem „inflammatorischen Belastungsscore“ und den Depressionskategorien ( $p = 0,043$ ) (Abbildung 6, Tabelle 10). Es zeigte sich hypothesenkonform, dass Patienten mit „keiner bis milder“ Hamilton-Depressionkategorie signifikant häufiger in der Gruppe mit nicht erhöhten Inflammationswerten anzutreffen waren – 40,3% im Vergleich zu 37,1% in der Gesamtgruppe (Abbildung 6, Tabelle 10). Wie in Tabelle 10 und in der Abbildung 6 ersichtlich wird, waren Patienten mit „moderaten bis schweren“ Depressionswerten in der Gruppe mit einem Scorewert von „1“ überrepräsentiert – 43,6% im Vergleich zu 33,2% in der Gesamtgruppe.

Tabelle 10: Verteilung der dichotomisierten Inflammationsvariablen und des „inflammatorischen Belastungsscores“ in Abhängigkeit von der Depressionsschwere nach Hamilton

Parameter	Keine bis milde Depression n (%)	Moderate bis schwere Depression n (%)	Signifikanz
<b>IL-6 (pg/ml)</b>			p = 0,880
≤ 3,4	298 (74,3)	95 (73,6)	
> 3,4	103 (25,7)	34 (26,4)	
<b>IL-8 (pg/ml)</b>			p = 0,481
≤ 15,0	392 (98,0)	127 (96,9)	
> 15,0	8 (66,7)	4 (3,1)	
<b>IL-10 (pg/ml)</b>			p = 0,402
≤ 9,1	382 (95,3)	128 (97,0)	
> 9,1	19 (4,7)	4 (3,0)	
<b>TNFα (pg/ml)</b>			p = 0,126
≤ 8,1	263 (65,6)	75 (58,1)	
> 8,1	138 (34,4)	54 (41,9)	
<b>hsCRP (mg/l)</b>			p = 0,221
≤ 3,0	230 (57,8)	65 (51,6)	
> 3,0	168 (42,2)	61 (48,4)	
<b>„Inflammatorischer Belastungsscore“</b>			<b>p = 0,034</b>
0	157 (40,3)	33 (27,0)	
1	118 (30,3)	52 (42,6)	
2	79 (20,3)	26 (21,3)	
3	36 (9,2)	11 (9,0)	

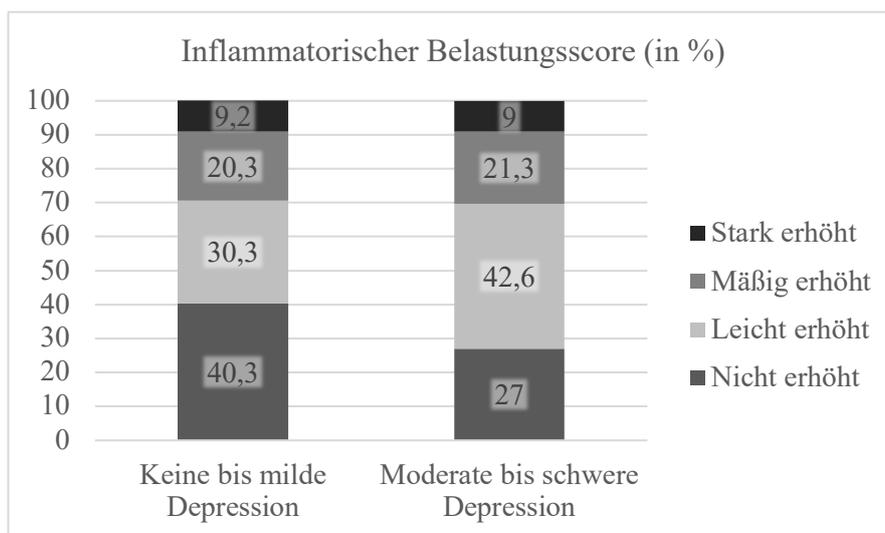


Abbildung 6: „Inflammatorischer Belastungsscore“ in Abhängigkeit von der Depressionsschwere (Relative Häufigkeiten)

*Hypothese 4* befasste sich mit der Annahme, dass das Vorliegen einer vitalen Erschöpfung mit einer pathologischen Erhöhung der Inflammationsvariablen und einer Alteration des „inflammatorischen Belastungsscores“ einhergeht. Die Hypothese wurde durch die vorliegenden Ergebnisse nicht bestätigt. Es ergaben sich keine signifikanten Zusammenhänge (Tabelle 11).

Tabelle 11: Verteilung der dichotomisierten Inflammationsvariablen und des „inflammatorischen Belastungsscores“ in Abhängigkeit vom Vorliegen einer vitalen Erschöpfung

<b>Parameter</b>	<b>Vitale Erschöpfung nicht vorhanden n (%)</b>	<b>Vitale Erschöpfung vorhanden n (%)</b>	<b>Signifikanz</b>
<b>IL-6 (pg/ml)</b>			p = 0,424
≤ 3,4	105 (71,9)	269 (75,4)	
> 3,4	41 (28,1)	88 (24,6)	
<b>IL-8 (pg/ml)</b>			p = 0,341
≤ 15,0	143 (96,6)	350 (98,0)	
> 15,0	5 (3,4)	7 (2,0)	
<b>IL-10 (pg/ml)</b>			p = 0,824
≤ 9,1	143 (96,0)	342 (95,5)	
> 9,1	6 (4,0)	16 (4,5)	
<b>TNFα (pg/ml)</b>			p = 0,459
≤ 8,1	96 (65,3)	220 (61,8)	
> 8,1	51 (34,7)	136 (38,2)	
<b>hsCRP (mg/l)</b>			p = 0,824
≤ 3,0	90 (61,6)	194 (55,1)	
> 3,0	56 (38,4)	158 (44,9)	
<b>“Inflammatorischer Belastungsscore”</b>			p = 0,233
0	61 (43,0)	120 (34,9)	
1	38 (26,8)	123 (35,8)	
2	30 (21,1)	69 (20,1)	
3	13 (9,2)	32 (9,3)	

In *Hypothese 5* wurde ein Zusammenhang zwischen der pathologischen Veränderung der Inflammationsvariablen und des „inflammatorischen Belastungsscores“ in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Typ-D-Persönlichkeit postuliert. Die Hypothese musste abgelehnt werden. Es ergaben sich keine signifikanten Korrelationen (Tabelle 12)

Tabelle 12: Verteilung der dichotomisierten Inflammationsvariablen und des „inflammatorischen Belastungsscores“ in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Typ-D-Persönlichkeit

Parameter	Typ-D-Persönlichkeit	Typ-D-Persönlichkeit	Signifikanz
	nicht vorhanden	vorhanden	
	n (%)	n (%)	
<b>IL-6</b> (pg/ml)			p = 0,442
≤ 3,4	164 (75,9)	232 (73,0)	
> 3,4	52 (24,1)	86 (27,0)	
<b>IL-8</b> (pg/ml)			p = 0,984
≤ 15,0	213 (97,7)	310 (97,8)	
> 15,0	5 (2,3)	7 (2,2)	
<b>IL-10</b> (pg/ml)			p = 0,138
≤ 9,1	214 (97,3)	300 (94,6)	
> 9,1	6 (2,3)	17 (5,4)	
<b>TNFα</b> (pg/ml)			p = 0,625
≤ 8,1	141 (65,3)	201 (63,2)	
> 8,1	75 (34,7)	117 (36,8)	
<b>hsCRP</b> (mg/l)			p = 0,796
≤ 3,0	119 (55,9)	179 (57,0)	
> 3,0	94 (44,1)	135 (43,0)	
<b>“Inflammatorischer Belastungsscore”</b>			p = 0,893
0	81 (39,1)	112 (36,4)	
1	67 (32,4)	103 (33,4)	
2	42 (20,3)	63 (20,5)	
3	17 (8,2)	30 (9,7)	

### 4.2.3 Kardioimmunologische Hypothesen

Im dritten Hypothesenblock wurde neben der kardiologischen Krankheitsschwere auch der Einfluss kardiovaskulärer Risikofaktoren auf die Höhe der Inflammationsparameter und des Inflammationsscores untersucht.

In *Hypothese 6* wurde ein Zusammenhang zwischen dem erhobenen NYHA-Stadium und einer pathologisch gesteigerten entzündlichen Aktivität angenommen. Es zeigten sich statistisch signifikante Ergebnisse für  $\text{TNF}\alpha$  ( $p < 0,001$ ), hsCRP ( $p = 0,006$ ) und den „inflammatorischen Belastungsscore“ ( $p = 0,001$ ) (Tabelle 13). IL-6 zeigte einen tendenziellen Unterschied ( $p = 0,052$ ) (Tabelle 13).

Signifikant war die Überrepräsentation von  $\text{TNF}\alpha$  in der NYHA-Klasse III mit 59,1% zu 35,8% in der Gesamtkohorte (Tabelle 13, Abbildung 7). Probanden mit normwertigen  $\text{TNF}\alpha$ -Werten waren signifikant häufiger bei einem niedrigen NYHA-Stadium vertreten – 72% in NYHA I und 66,5% in NYHA II im Vergleich zu 64,2% in der Gesamtgruppe (Tabelle 13, Abbildung 7).

Für hsCRP konnte in der NYHA-Klasse III mit 57,8% im Vergleich zu 43,3% in der Gesamtgruppe eine signifikante Häufung ermittelt werden (Tabelle 13, Abbildung 8). Wohingegen erhöhte hsCRP-Werte in NYHA I mit 36,4% zu 43,3% in der Gesamtgruppe unterrepräsentiert waren (Tabelle 13, Abbildung 8).

Probanden mit einer hohen entzündlichen Belastung waren in den NYHA-Stadien III (18,3%) und IV (25,0%) im Vergleich zu 9,1% in der Gesamtgruppe überrepräsentiert (Tabelle 13, Abbildung 9). Ein „inflammatorischer Belastungsscore“ von „0“ trat mit 46,2% im Vergleich zu 37,8% in der Gesamtgruppe überwiegend in der NYHA-Klasse I auf (Tabelle 13, Abbildung 9).

Tabelle 13: Verteilung der dichotomisierten Inflammationsvariablen und des „inflammatorischen Belastungsscores“ nach NYHA-Klassifikation

Parameter	NYHA I n (%)	NYHA II n (%)	NYHA III n (%)	NYHA IV n (%)	Signifikanz
<b>IL-6 (pg/ml)</b>					p = 0,052
≤ 3,4	147 (77,8)	179 (76,8)	56 (64,4)	2 (50,0)	
> 3,4	42 (22,2)	54 (23,2)	31 (35,6)	2 (35,6)	
<b>IL-8 (pg/ml)</b>					p = 0,248
≤ 15,0	186 (98,9)	231 (98,3)	83 (95,4)	4 (100,0)	
> 15,0	2 (1,1)	4 (1,7)	4 (4,6)	0 (0,0)	
<b>IL-10 (pg/ml)</b>					p = 0,353
≤ 9,1	181 (96,8)	221 (94,0)	88 (97,8)	4 (100,0)	
> 9,1	6 (3,2)	14 (6,0)	2 (2,2)	0 (0,0)	
<b>TNFα (pg/ml)</b>					p < 0,001
≤ 8,1	134 (72,0)	157 (66,5)	36 (40,9)	3 (75,0)	
> 8,1	52 (28,0)	79 (33,5)	52 (59,1)	1 (25,0)	
<b>hsCRP (mg/l)</b>					p = 0,006
≤ 3,0	119 (63,6)	132 (56,9)	35 (42,2)	1 (25,0)	
> 3,0	86 (36,4)	100 (43,1)	48 (57,8)	3 (75,0)	
<b>“Inflammatorischer Belastungsscore”</b>					p = 0,001
0	84 (46,2)	88 (38,8)	14 (17,1)	1 (25,0)	
1	56 (30,8)	79 (34,8)	29 (35,4)	1 (25,0)	
2	31 (17,0)	42 (18,5)	24 (29,3)	1 (25,0)	
3	11 (6,0)	18 (7,9)	15 (18,3)	1 (25,0)	

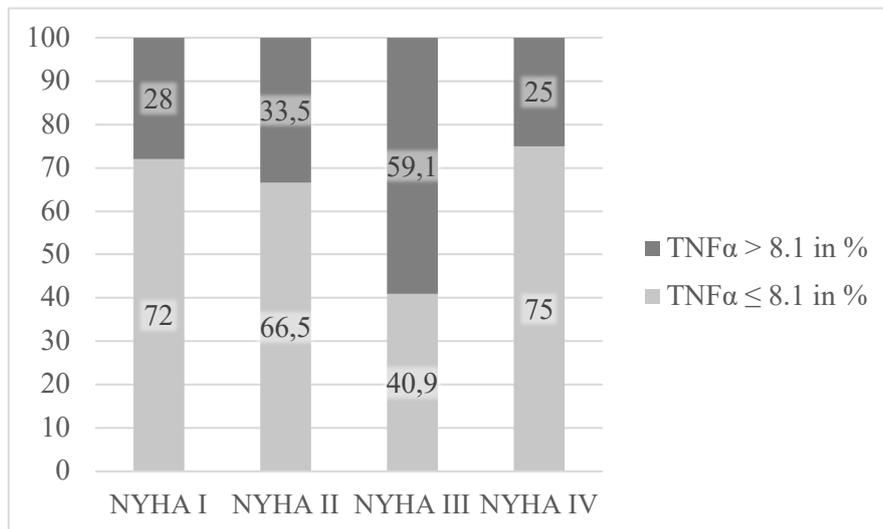


Abbildung 7: TNFα dichotomisiert nach NYHA-Stadium (Relative Häufigkeiten)

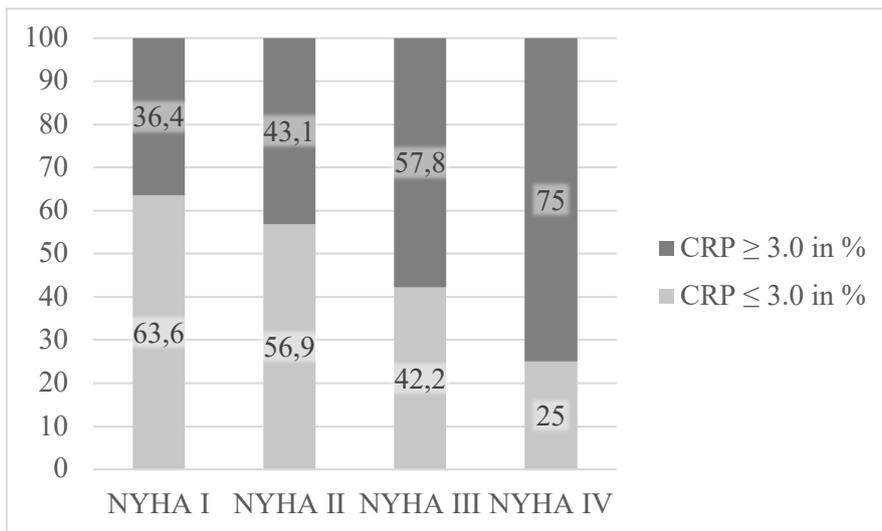


Abbildung 8: hsCRP dichotomisiert nach NYHA-Stadium (Relative Häufigkeiten)

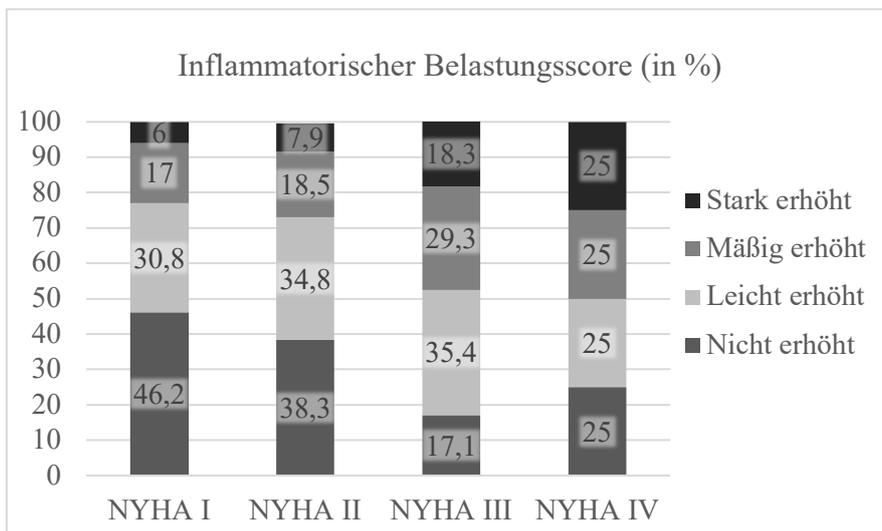


Abbildung 9: „Inflammatorischer Belastungsscore“ nach NYHA-Stadium (Relative Häufigkeiten)

*Hypothese 7* nahm eine positive Korrelation zwischen dem Vorliegen eines arteriellen Hypertonus/ Einnahme einer antihypertensiven Medikation und einer pathologischen Erhöhung der inflammatorischen Biomarker und des „inflammatorischen Belastungsscores“ an. Bei fehlender Signifikanz konnte die Hypothese nicht bestätigt werden (Tabelle 14).

Tabelle 14: Verteilung der dichotomisierten Inflammationsvariablen und des „inflammatorischen Belastungsscores“ auf das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie/ die Einnahme einer antihypertensiven Medikation

<b>Parameter</b>	<b>Keine Hypertonie</b> n (%)	<b>Hypertonie/ Antihypertensive Medikation</b> n (%)	<b>Signifikanz</b>
<b>IL-6 (pg/ml)</b>			p = 0,220
≤ 3,4	39 (67,2)	349 (74,7)	
> 3,4	19 (32,8)	118 (25,3)	
<b>IL-8 (pg/ml)</b>			p = 0,528
≤ 15,0	56 (96,6)	458 (97,9)	
> 15,0	2 (3,4)	10 (2,1)	
<b>IL-10 (pg/ml)</b>			p = 0,082
≤ 9,1	59 (100,0)	446 (95,1)	
> 9,1	0 (0,0)	23 (4,9)	
<b>TNFα (pg/ml)</b>			p = 0,446
≤ 8,1	35 (59,3)	300 (64,4)	
> 8,1	24 (40,7)	166 (35,6)	
<b>hsCRP (mg/l)</b>			p = 0,623
≤ 3,0	30 (53,6)	264 (57,0)	
> 3,0	26 (46,4)	199 (43,0)	
<b>“Inflammatorischer Belastungsscore”</b>			p = 0,400
0	18 (32,1)	172 (38,1)	
1	16 (28,6)	150 (33,3)	
2	16 (28,6)	88 (19,5)	
3	6 (10,7)	41 (9,1)	

Die in *Hypothese 8* aufgestellte Behauptung, dass eine Hyperlipidämie/ Einnahme einer lipidsenkenden Medikation die Höhe der Inflammationsparameter pathologisch beeinflusst und eine Veränderung des „inflammatorischen Belastungsscores“ hervorruft, konnte nicht bestätigt werden. Es ergaben sich keine signifikanten Ergebnisse (Tabelle 15).

Tabelle 15: Verteilung der dichotomisierten Inflammationsvariablen und des „inflammatorischen Belastungsscores“ auf das Vorliegen einer Hyperlipidämie/ die Einnahme einer lipidsenkenden Medikation

<b>Parameter</b>	<b>Keine Hyperlipidämie n (%)</b>	<b>Hyperlipidämie/ Lipidsenkende Medikation n (%)</b>	<b>Signifikanz</b>
<b>IL-6 (pg/ml)</b>			p = 0,160
≤ 3,4	43 (67,2)	337 (75,4)	
> 3,4	21 (32,8)	110 (24,6)	
<b>IL-8 (pg/ml)</b>			p = 0,092
≤ 15,0	61 (95,3)	440 (98,4)	
> 15,0	3 (4,7)	7 (1,6)	
<b>IL-10 (pg/ml)</b>			p = 0,623
≤ 9,1	62 (96,9)	429 (95,5)	
> 9,1	2 (3,1)	20 (4,5)	
<b>TNFα (pg/ml)</b>			p = 0,340
≤ 8,1	38 (9,4)	292 (65,5)	
> 8,1	26 (40,6)	154 (34,5)	
<b>hsCRP (mg/l)</b>			p = 0,188
≤ 3,0	30 (48,4)	253 (57,2)	
> 3,0	32 (51,6)	189 (42,8)	
<b>“Inflammatorischer Belastungsscore”</b>			p = 0,391
0	19 (31,7)	167 (38,6)	
1	18 (30,0)	144 (33,3)	
2	15 (25,0)	86 (19,9)	
3	8 (13,3)	36 (12,2)	

*Hypothese 9* ging davon aus, dass ein positiver Raucherstatus zu einer pathologischen Erhöhung der Inflammationsparameter und des „inflammatorischen Belastungsscores“ führt. Einzig für TNFα ergaben sich signifikante Ergebnisse (p = 0,003) (Tabelle 16, Abbildung 10). Demnach konnte für 27,1% der Raucher pathologisch erhöhte TNFα –Werte ermittelt werden. Hingegen waren die Raucher mit 72,9% im Vergleich zu 63,8% in der Gesamtkohorte innerhalb der Gruppe mit normwertigen TNFα-Werten überrepräsentiert (Tabelle 16, Abbildung 10).

Tabelle 16: Verteilung der dichotomisierten Inflammationsvariablen und des „inflammatorischen Belastungsscores“ abhängig vom Raucherstatus

Parameter	Nicht-Raucher n (%)	Raucher n (%)	Signifikanz
<b>IL-6 (pg/ml)</b>			$p = 0,396$
$\leq 3,4$	271 (75,1)	121 (71,6)	
$> 3,4$	90 (24,9)	48 (28,4)	
<b>IL-8 (pg/ml)</b>			$p = 0,617$
$\leq 15,0$	354 (97,5)	165 (98,2)	
$> 15,0$	9 (2,5)	3 (1,8)	
<b>IL-10 (pg/ml)</b>			$p = 0,878$
$\leq 9,1$	347 (95,6)	163 (95,9)	
$> 9,1$	16 (4,4)	7 (4,1)	
<b>TNF<math>\alpha</math> (pg/ml)</b>			$p = 0,003$
$\leq 8,1$	214 (59,4)	124 (72,9)	
$> 8,1$	146 (40,6)	46 (27,1)	
<b>hsCRP (mg/l)</b>			$p = 0,093$
$\leq 3,0$	209 (58,7)	85 (50,9)	
$> 3,0$	147 (41,3)	82 (49,1)	
<b>“Inflammatorischer Belastungsscore”</b>			$p = 0,159$
0	135 (38,9)	54 (32,9)	
1	106 (30,5)	64 (39,0)	
2	70 (20,2)	35 (21,3)	
3	36 (10,4)	11 (6,7)	

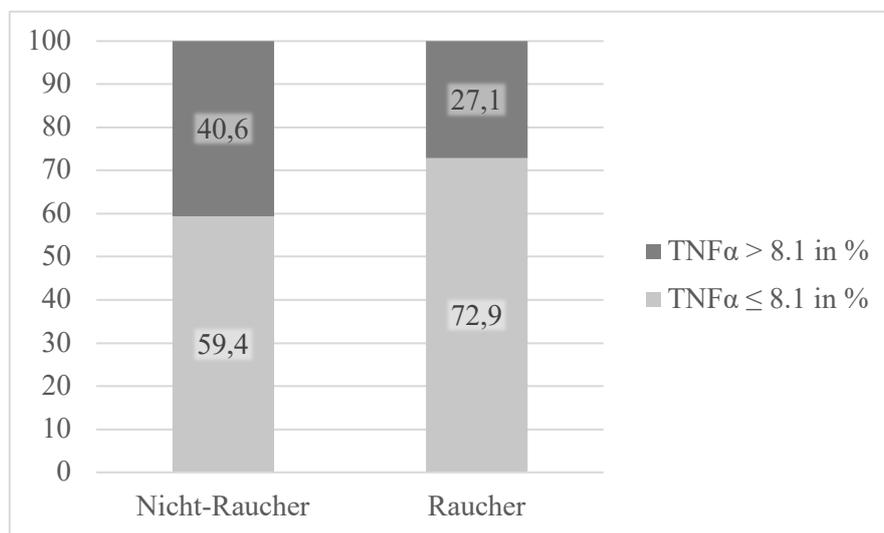


Abbildung 10: TNF $\alpha$  dichotomisiert nach Raucherstatus (Relative Häufigkeiten)

*Hypothese 10* postulierte, dass das Vorliegen eines Diabetes mellitus mit einer pathologisch gesteigerten inflammatorischen Aktivität einhergeht. Mit Ausnahme von IL-10 ( $p = 0.809$ ) ergaben sich für alle Inflammationsvariablen und den Inflammationsscore statistisch signifikante Ergebnisse (Tabelle 17, Abbildungen 11-15).

Es konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen erhöhten IL-6-Werten und dem Vorliegen eines Diabetes mellitus ( $p < 0,001$ ) ermittelt werden (Tabelle 17, Abbildung 11). Patienten ohne Diabetes waren signifikant häufiger in der Gruppe mit normwertigen IL-6 anzutreffen – 78,2% im Vergleich zu 74,2% in der Gesamtgruppe. In der Gruppe mit erhöhten IL-6 Werten waren 38% der Patienten mit einer diabetischen Erkrankung im Vergleich zur Gesamtgruppe von 25,8% überrepräsentiert (Tabelle 17, Abbildung 11).

Der statistisch signifikante Zusammenhang ( $p = 0,01$ ) zwischen erhöhten IL-8 Werten und dem Vorhandensein eines Diabetes mellitus wurde darin ersichtlich, dass Probanden mit Diabetes mellitus signifikant seltener in der Gruppe mit normwertigen IL-8-Werten anzutreffen waren – 95,4% im Vergleich zu 98,1% in der Gesamtgruppe (Tabelle 17, Abbildung 12). Hingegen waren in der Gruppe mit erhöhten IL-8 Werten Probanden mit Diabetes überrepräsentiert – 4,6% im Vergleich zu 1,9% in der Gesamtgruppe (Tabelle 17, Abbildung 12).

Es ergab sich weiterhin ein statistisch signifikanter Zusammenhang ( $p < 0,001$ ) zwischen auffälligen TNF $\alpha$ -Werten und dem Vorhandensein eines Diabetes mellitus (Tabelle 17, Abbildung 13). Patienten mit Diabetes waren signifikant seltener in der Gruppe mit normwertigen TNF $\alpha$ -Werten anzutreffen – 48,8% im Vergleich zu 64,5% in der Gesamtgruppe (Tabelle 17, Abbildung 13). Eine Überrepräsentation der Diabetespatienten konnte in der Gruppe mit erhöhten TNF $\alpha$ -Werten beobachtet werden – 51,2% im Vergleich zu 35,5% in der Gesamtgruppe (Tabelle 17, Abbildung 13).

Der Zusammenhang zwischen erhöhten hsCRP-Werten und dem Vorhandensein eines Diabetes mellitus war statistisch signifikant ( $p = 0,026$ ) (Tabelle 17, Abbildung 14). Patienten mit Diabetes waren signifikant seltener in der Gruppe mit normwertigen hsCRP anzutreffen – 47,7% im Vergleich zu 56,1% in der Gesamtgruppe (Tabelle 17, Abbildung 14). In der Gruppe mit erhöhten hsCRP-Werten waren Diabetespatienten mit 52,3% im Vergleich zu 43,9% in der Gesamtgruppe überrepräsentiert (Tabelle 17, Abbildung 14).

Der „inflammatorische Belastungsscore“ war signifikant ( $p < 0,001$ ) mit dem Vorhandensein eines Diabetes mellitus assoziiert (Tabelle 17, Abbildung 15). An Diabetes erkrankte Studienteilnehmer waren mit einer hohen entzündlichen Belastung – mit 20% im

Vergleich zu 9,2% in der Gesamtgruppe – deutlich überrepräsentiert (Tabelle 17, Abbildung 15). Die Patienten mit einem Score von „0“ zeigten mit 41,5% zu 37,3% in der Gesamtgruppe überwiegend keine Diabeteserkrankung (Tabelle 17, Abbildung 15).

Tabelle 17: Verteilung der dichotomisierten Inflammationsvariablen und des „inflammatorischen Belastungsscores“ auf das Vorliegen eines Diabetes mellitus

Parameter	Kein Diabetes mellitus	Diabetes mellitus	Signifikanz
	n (%)	n (%)	
<b>IL-6 (pg/ml)</b>			<b>p &lt; 0,001</b>
≤ 3,4	305 (78,2)	80 (62,0)	
> 3,4	85 (21,8)	49 (38,0)	
<b>IL-8 (pg/ml)</b>			<b>p = 0,010</b>
≤ 15,0	386 (99,0)	124 (95,4)	
> 15,0	4 (1,0)	6 (4,6)	
<b>IL-10 (pg/ml)</b>			p = 0,809
≤ 9,1	375 (95,7)	125 (96,2)	
> 9,1	17 (4,3)	5 (3,8)	
<b>TNFα (pg/ml)</b>			<b>p &lt; 0,001</b>
≤ 8,1	272 (69,7)	63 (48,8)	
> 8,1	118 (30,3)	66 (51,2)	
<b>hsCRP (mg/l)</b>			<b>p = 0,026</b>
≤ 3,0	227 (59,0)	61 (47,7)	
> 3,0	158 (41,0)	67 (52,3)	
<b>“Inflammatorischer Belastungsscore”</b>			<b>p &lt; 0,001</b>
0	156 (41,5)	31 (24,8)	
1	129 (34,3)	38 (30,4)	
2	70 (18,6)	31 (24,8)	
3	21 (5,6)	25 (20,0)	

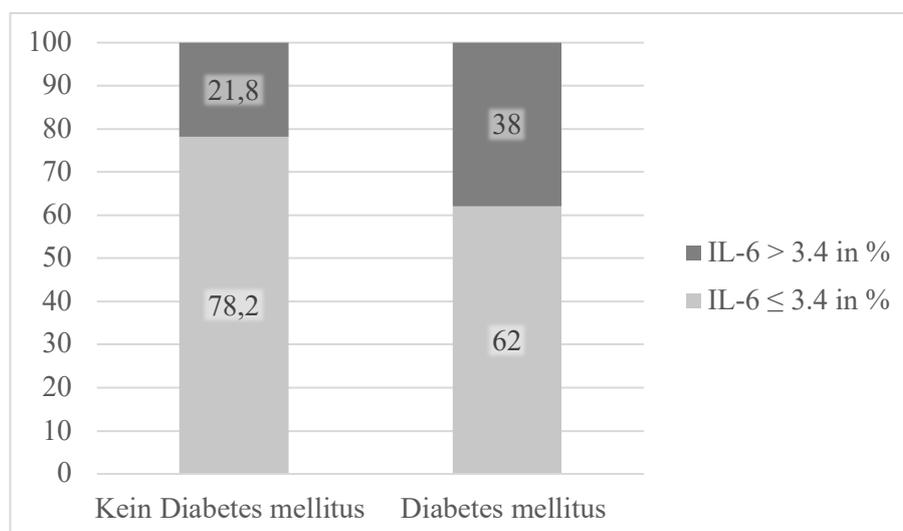


Abbildung 11: IL-6 dichotomisiert nach Vorliegen eines Diabetes mellitus (Relative Häufigkeiten)

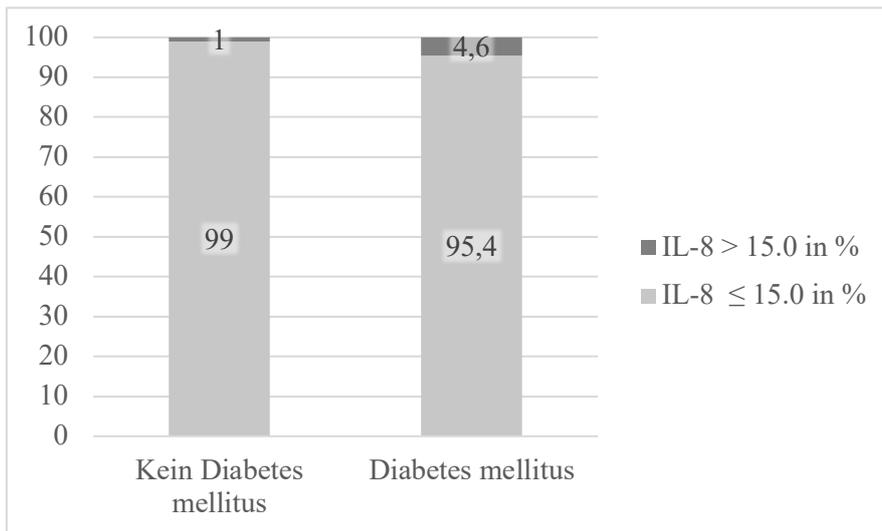


Abbildung 12: IL-8 dichotomisiert nach Vorliegen eines Diabetes mellitus (Relative Häufigkeiten)

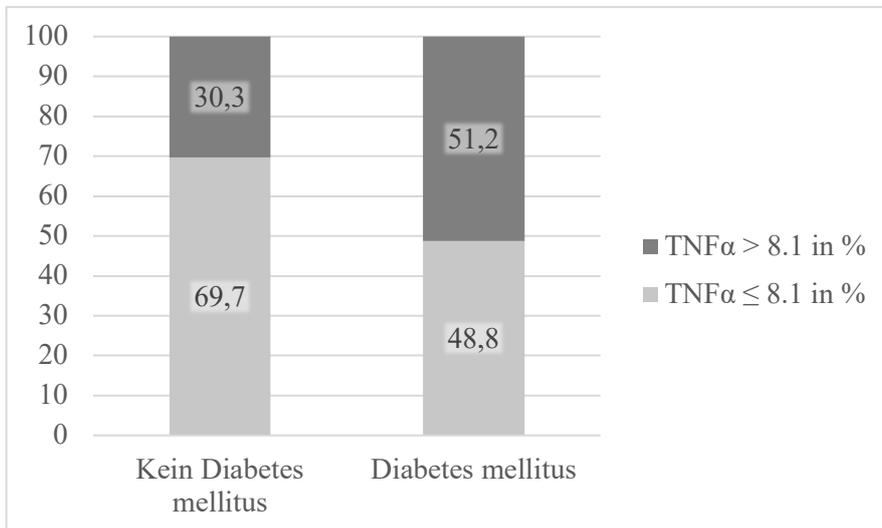


Abbildung 13: TNFα dichotomisiert nach Vorliegen eines Diabetes mellitus (Relative Häufigkeiten)

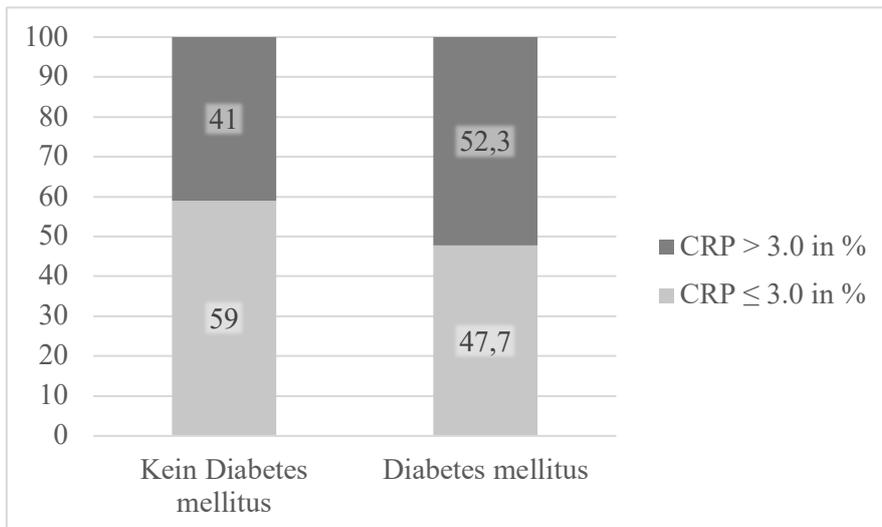


Abbildung 14: hsCRP dichotomisiert nach Vorliegen eines Diabetes mellitus (Relative Häufigkeiten)

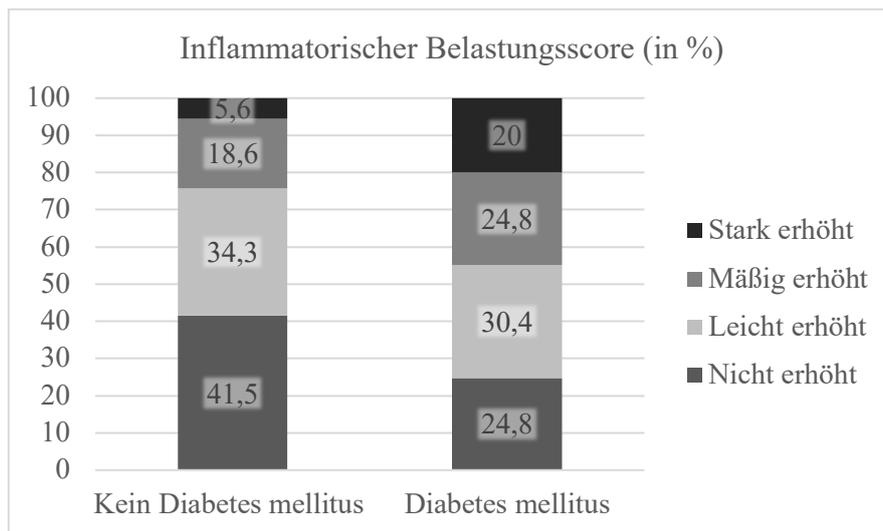


Abbildung 15: „Inflammatorischer Belastungsscore“ nach Vorliegen eines Diabetes mellitus (Relative Häufigkeiten)

In *Hypothese 11* wurde die Korrelation zwischen Adipositas und dem Vorliegen einer auffälligen inflammatorischen Aktivität betrachtet. Es ergaben sich statistisch signifikante Zusammenhänge für IL-6 ( $p = 0,003$ ),  $\text{TNF}\alpha$  ( $p = 0,002$ ) und hsCRP ( $p = 0,018$ ) sowie den „inflammatorischen Belastungsscore“ ( $p = 0,001$ ) (Tabelle 18, Abbildungen 16-19).

Patienten mit einem „BMI von über 30“ waren signifikant seltener in der Gruppe mit normwertigen IL-6-Werten anzutreffen – 65,8% im Vergleich zu 74,2% in der Gesamtgruppe (Tabelle 18, Abbildungen 16). In der Gruppe mit erhöhten IL-6-Werten waren Patienten mit einem „BMI von über 30“ mit 34,2% im Vergleich zu 25,7% in der Gesamtgruppe überrepräsentiert (Tabelle 18, Abbildungen 16).

Nicht-adipöse Probanden waren in der Gruppe mit normwertigen  $\text{TNF}\alpha$ -Werten – 68,0% im Vergleich zu 63,7% in der Gesamtgruppe – und normwertigen hsCRP-Werten – 59,0% im Vergleich zu 56,1% in der Gesamtgruppe – signifikant häufiger anzutreffen (Tabelle 18, Abbildungen 17-18). Adipöse Patienten waren in der Gruppe mit erhöhten  $\text{TNF}\alpha$ -Werten – 51,2% im Vergleich zu 35,5% in der Gesamtgruppe – und auffälligen hsCRP-Werten – 52,3% im Vergleich zu 43,9% in der Gesamtgruppe – überrepräsentiert (Tabelle 18, Abbildungen 17-18).

Probanden mit einem hohen „inflammatorischen Belastungsscore“ waren in der Gruppe der Adipösen überrepräsentiert (Tabelle 18, Abbildung 19). Ein Score von „3“ ging bei einem „BMI von über 30“ mit einer signifikanten Häufung von 14,4% zu 9,1% in der Gesamtgruppe einher, wohingegen ein Score von „0“ mit 42,0% zu 26,1% in der Gesamtgruppe überwiegend bei Patienten mit einem „BMI von unter 30“ auftrat (Tabelle 18, Abbildung 19).

Tabelle 18: Verteilung der dichotomisierten Inflammationsvariablen und des „inflammatorischen Belastungsscores“ auf das Vorliegen einer Adipositas

Parameter	BMI unter 30	BMI über 30	Signifikanz
	n (%)	n (%)	
<b>IL-6 (pg/ml)</b>			<b>p= 0,003</b>
≤ 3,4	282 (78,1)	106 (65,8)	
> 3,4	79 (21,9)	55 (34,2)	
<b>IL-8 (pg/ml)</b>			p= 0,785
≤ 15,0	352 (97,8)	159 (98,1)	
> 15,0	8 (2,2)	3 (1,9)	
<b>IL-10 (pg/ml)</b>			p= 0,383
≤ 9,1	348 (96,1)	153 (94,4)	
> 9,1	14 (3,9)	9 (5,6)	
<b>TNFα (pg/ml)</b>			<b>p= 0,002</b>
≤ 8,1	246 (68,0)	86 (54,1)	
> 8,1	116 (32,0)	73 (45,9)	
<b>hsCRP (mg/l)</b>			<b>p= 0,018</b>
≤ 3,0	214 (59,9)	77 (48,7)	
> 3,0	143 (40,1)	81 (51,3)	
<b>“Inflammatorischer Belastungsscore”</b>			<b>p= 0,001</b>
0	147 (42,0)	40 (26,1)	
1	115 (32,9)	53 (34,6)	
2	64 (18,3)	38 (24,8)	
3	24 (6,9)	22 (14,4)	

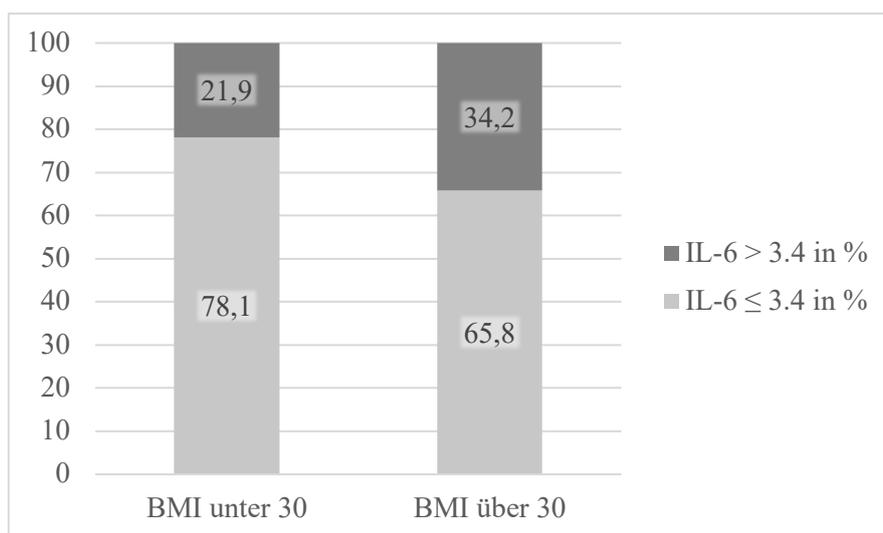


Abbildung 16: IL-6 dichotomisiert nach dem BMI (Relative Häufigkeiten)

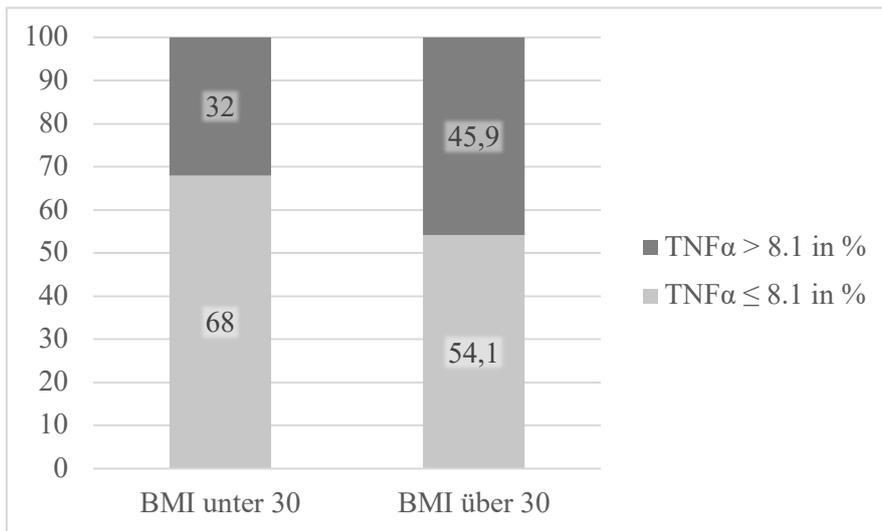


Abbildung 17: TNFα dichotomisiert nach dem BMI (Relative Häufigkeiten)

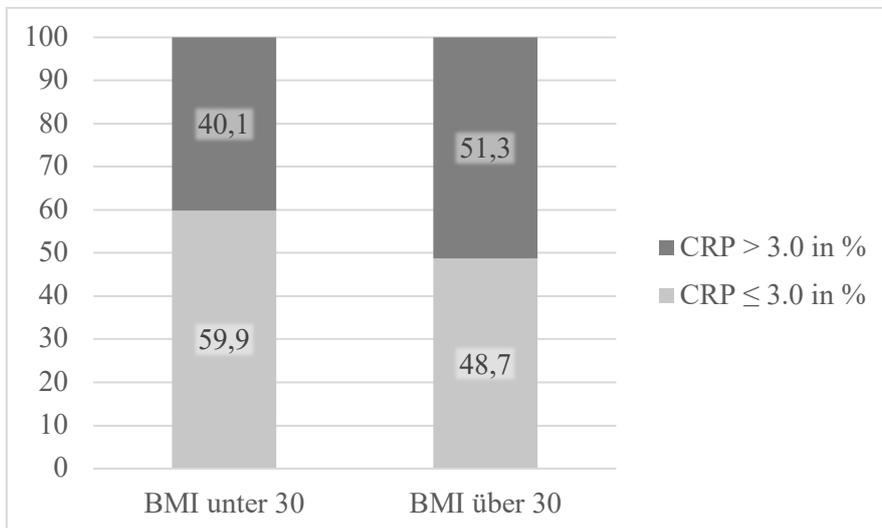


Abbildung 18: hsCRP dichotomisiert nach dem BMI (Relative Häufigkeiten)

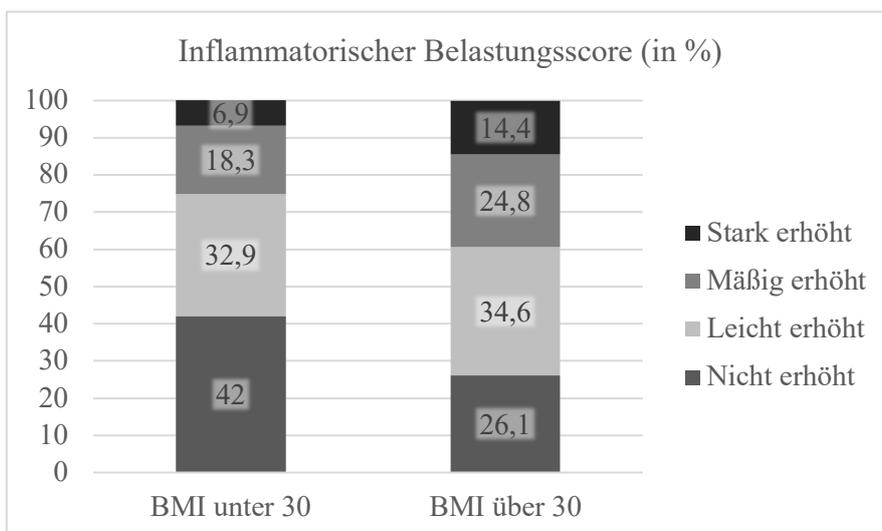


Abbildung 19: „Inflammatorischer Belastungsscore“ nach dem BMI (Relative Häufigkeiten)

## 5. Diskussion

### 5.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

Die vorliegende Arbeit erforschte in einem triangulären Konstrukt erstmals „psycho-kardio-immunologische“ Zusammenhänge. Als modulierende Faktoren der Inflammation von depressiven KHK-Patienten wurden Alter und Geschlecht sowie psychosoziale Variablen und klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren untersucht. Signifikante Ergebnisse ergaben sich bei den Interleukinen insbesondere für IL-6, das eine Korrelation zu dem Vorliegen eines Diabetes mellitus und eines adipösen Ernährungszustandes zeigte. Ähnliche Ergebnisse zeigte das Akute-Phasen-Protein hsCRP, das zusätzlich noch einen Bezug zur NYHA-Klassifikation aufwies. Das Zytokin IL-8 wurde lediglich durch eine diabetische Stoffwechsellage in seiner Höhe verändert. IL-10 blieb bei allen Faktoren ohne signifikante Veränderung. TNF $\alpha$  ließ sich nachweislich durch ein gehobenes Lebensalter, die NYHA-Klasse, einen bestehenden Diabetes mellitus, Adipositas und einen negativen Raucherstatus beeinflussen. Der „inflammatorische Belastungsscore“ – gebildet aus IL-6, TNF $\alpha$  und hsCRP – wurde durch das Lebensalter, die Ausprägung der depressiven Störung, das NYHA-Stadium, einen bestehenden Diabetes mellitus und Adipositas variiert.

Keinen Einfluss auf die Höhe der Inflamationsparameter oder den Score zeigte das Geschlecht, das Vorliegen einer vitalen Erschöpfung oder einer Typ-D-Persönlichkeit sowie ein arterieller Hypertonus oder die Einnahme einer antihypertensiven Medikation, als auch eine Hyperlipidämie oder die Einnahme einer lipidsenkenden Medikation.

## **5.2 Diskussion der Methoden**

Im Folgenden werden die Methoden mit deren möglichen Einfluss auf die Studienergebnisse diskutiert.

Die im Rahmen der Multicenterstudie SPIRR-CAD (Albus et al., 2011; Herrmann-Lingen et al., 2016) durchgeführte Untersuchung verfolgte den Ansatz einer Querschnittsstudie. An einem bislang in Größe und Fragenstellung einmaligem Patientenkollektiv – mit gesicherter koronarer Herzerkrankung und gleichzeitig positiven Depressionsscreening – aus 570 Probanden der 10 SPIRR-CAD-Studienzentren erfolgte die Bestimmung von fünf Inflammationsparametern – IL-6, IL-8, IL-10, TNF $\alpha$  und hsCRP. Erstmals wurde, um die Komplexität der Immunreaktion zu repräsentieren, auch das Konstrukt des „inflammatorischen Belastungsscores“ eingesetzt.

Im methodischen Vorgehen, dass verschiedene kardiale Krankheitsentitäten in die SPIRR-CAD-Studie (Albus et al., 2011) aufgenommen wurden, hebt sich diese von anderen Untersuchungen in dem Bereich ab. In der vorliegenden Arbeit wurde kein alleiniger Fokus auf spezielle Manifestationsformen der KHK – beispielsweise auf Postmyokardinfarktpatienten – gelegt. Hierdurch konnte auf Kosten der Generalisierbarkeit eine entsprechend hohe Fallzahl erreicht werden. Zudem wurden schwerwiegende Fälle – sowohl schwere Depressionen als auch schwere Herzerkrankungen – ausgeschlossen. Durch den Studienausschluss von Patienten mit anderweitig lebensbedrohlichen und schweren chronisch entzündlichen Erkrankungen sollte ein möglicher Einfluss auf die Inflammationsparameter weitgehend unterbunden werden.

### **5.2.1 Laboranalytisches Vorgehen**

Zur laborchemischen Analyse der zum Baselinezeitpunkt T0b gewonnenen Heparin-Plasma-Proben wurden die IMMULITE-Systeme der Firma Siemens Healthcare Diagnostics (Siemens Healthineers) im Labor des Deutschen Herzzentrum München verwendet. Es wurden die Handbucharweisungen für Vorbereitung, Geräteeinstellung, Verdünnungen, Kalibrierung, Testdurchführung und Qualitätskontrollen befolgt. Folgende Einflussfaktoren könnten während der Probengewinnung, -transports und -analyse zu fehlenden, beziehungsweise fehlerhaften Messergebnissen geführt haben:

- Verlust, Nichtanlegen oder mangel- beziehungsweise fehlerhafte Dokumentation der Patientenproben in den Studienzentren.
- Fehlende Übereinstimmung der beiden Kodierungssysteme bei der Proben-sortierung. Im Zweifelsfall wurde die SPIRR-CAD Patientenummer gegenüber der (Münchner) Zentrallaborsnummer bevorzugt.

- Qualitativ unbrauchbares oder quantitativ ungenügendes Probenmaterial.
- Falsche Messergebnisse laut Herstellerangaben (Siemens Healthcare Diagnostics, 2008a, 2008b, 2008c, 2008d, 2010) durch:
  - Hohe Konzentrationen an Bilirubin, Hämoglobin und Triglyceriden – je nach Parameter unterschiedlich – im Probenmaterial.
  - Hämolysiertes Probenmaterial.
  - Zentrifugation vor völligem Gerinnungsabschluss mit der Folge der Entstehung von Fibringerinnseln.

Demnach mussten beim Zusammenfügen des Labordatensatzes mit dem psychometrischen SPIRR-CAD-Datensatz 17 von den initial 570 Patienten aus der Studie ausgeschlossen werden (vgl. auch Kapitel 3.3). Weitere Einschränkungen der Probandenanzahl ergaben sich parameterabhängig aus oben genannten Gründen. Die Gesamtzahl der Patienten liegt in einem Bereich, der eine robuste statistische Auswertung erlaubt.

Weiterhin stellt sich die Frage, ob eine laborchemische Kontrolle von Bilirubin, Hämoglobin und Triglyceriden in einem zusätzlich entnommenen Blutröhrchen möglicherweise fehlerhafte – abhängig vom jeweils bestimmten Parameter (Siemens Healthcare Diagnostics, 2008a, 2008b, 2008c, 2008d, 2010) – Messergebnisse der Immulite Siemens Healthcare Systeme dezimieren könnte.

Bei der Festlegung der Referenzwerte wurden die herstellerepezifischen Angaben verwendet, die unter anderem dem WHO-Standard entsprechen und im Vorfeld mehrere Methodenvergleiche durchlaufen haben (Siemens Healthcare Diagnostics, 2008a, 2008b, 2008c, 2008d, 2010; Siemens Healthineers, 2016). Wie in den Herstellermanualen empfohlen, wurde der definierte Referenzbereich mit den hausinternen Labordaten abgeglichen (vgl. Kapitel 3.4.2). In den letzten Jahren wurde immer wieder eine Standardisierung der Referenzbereiche der einzelnen Zytokine – auch bei Verwendung unterschiedlicher Assay Systeme – gefordert (Berthier, Lambert, Genin, & Bienvenu, 1999; Bienvenu, Coulon, Doche, Gutowski, & Grau, 1993; Ledur, Fitting, David, Hamberger, & Cavaillon, 1995; Myers et al., 2004). Um mit deren Hilfe eine kardiovaskuläre Risikoabschätzung gewährleisten zu können, wäre eine Gruppeneinteilung unter Detektion von geringen quantitativen Veränderungen – welche die entzündlichen Veränderungen bei der Atherosklerose widerspiegeln und sich in ihrer Höhe deutlich von akuten Inflammationsgeschehen unterscheiden – sinnvoll (Myers et al., 2004).

Einen Sonderfall in der vorliegenden Untersuchung stellt das Akute-Phase-Protein hsCRP dar. High-sensitivity (hs) beschreibt hierbei (vgl. Kapitel 1.4.2.6.1) eine hochsensitive, laborchemische Messmethode zum Nachweis des Akute-Phase-Proteins CRP. Es ergeben sich folglich andere Messbereiche. Im wissenschaftlichen Positionspapier der AHA/ CDC für Inflammations- und Kardiovaskuläre Marker (Myers et al., 2004) wird eine dreistufige Einteilung der hsCRP-Werte bei der kardiovaskulären Risikoklassifizierung vorgeschlagen. HsCRP-Werte  $< 1\text{ mg/L}$  entsprechen demnach einem niedrigen kardiovaskulären Risiko, Werte zwischen  $1\text{--}3\text{ mg/L}$  einem mittleren kardiovaskulären Risiko und ab  $> 3\text{ mg/L}$  werden die Patienten als kardiovaskuläre Hochrisikopatienten deklariert. Zu beachten ist hierbei, dass konventionelle Assays keine niedrigeren Messbereiche als  $< 3\text{ mg/L}$  zulassen. Daher sollten Assays zum Nachweis von hsCRP und damit einer Detektionsgrenze von bis zu  $0,3\text{ mg/L}$  verwendet werden. Weiterhin wird die Empfehlung ausgesprochen, die Messungen des hsCRP-Wertes im mindestens zweiwöchentlichen Abstand wiederholt durchzuführen und den Mittelwert der beiden Messungen zu verwenden. Ein Wert über  $10\text{ mg/L}$  bedingt eine erneute Kontrolle und den notwendigen Ausschluss einer Infektion oder eines akuten Inflammationsgeschehens (Myers et al., 2004). In der vorliegenden Studie wurde aufgrund der Vergleichbarkeit mit den anderen Inflammationsparametern – für die aktuell noch keine kardiovaskuläre Risikoklassifizierung vorliegt – die Verwendung des Cut-off-Wertes von hsCRP  $> 3\text{ mg/L}$  bevorzugt. Dies geschah weiterhin zur einheitlichen Berechnung des erstmalig erprobten „inflammatorischen Belastungsscores“.

Nachfolgende Studien sollten die oben genannten Empfehlungen der CDC und AHA (Myers et al., 2004) nach Möglichkeit berücksichtigen. Bei Vorliegen weiterer kardiovaskulärer Risikoklassifizierungen – beispielsweise für  $\text{TNF}\alpha$  oder IL-6 – sollten diese, genauso wie die Einteilung der hsCRP-Werte, beachtet werden. Des Weiteren könnte der Einschluss weiterer Inflammationsparameter in den „inflammatorischen Belastungsscore“ neue Erkenntnisse erbringen.

Um in der klinischen Praxis eine kardiovaskuläre Risikoklassifizierung anhand eines entzündlichen Scoringsystems umzusetzen, müssten die Verfügbarkeit und korrekte Ausführung der biochemischen Tests in der klinischen Routine überprüft und gegebenenfalls optimiert werden (Berthier et al., 1999). Bei der Zytokinbestimmung besteht beispielsweise die Notwendigkeit einer zeitnahen Auftrennung der Blutbestandteile und einer sofortigen Analyse oder Lagerung der Proben bei  $-70\text{ Grad Celsius}$  (Flower, Ahuja, Humphries, & Mohamed-Ali, 2000), was im klinischen Alltag derzeit schwer realisierbar ist. Auch sollte vor Auswertung der Messergebnisse – sowie bei sehr hohen Werten – der

Ausschluss anderer entzündlicher Erkrankungen, die einen Einfluss auf die Inflammationswerte haben könnten, erfolgen (Myers et al., 2004). In der vorliegenden Studie wurden im Vorfeld schwere chronisch-entzündliche Erkrankungen als Ausschlusskriterium definiert (Albus et al., 2011).

Demnach sollten bei den Überlegungen zum Einschluss weiterer Parameter in einen überarbeiteten „inflammatorischen Belastungsscore“ mehrere Kriterien abgewogen werden (Myers et al., 2004): die präanalytische Probenstabilität, die Verfügbarkeit der entsprechenden Messverfahren in der praktischen, alltäglichen Umgebung und deren standardisierte Vergleichbarkeit innerhalb von kardiovaskulären Risikoklassifikationen. Zudem werden mehrere aufeinanderfolgende Messungen empfohlen (Berthier et al., 1999).

### **5.2.2 Fragebögen und Scoringsysteme**

Die verwendeten psychologischen Fragebögen und schriftlichen Patientenangaben zu kardiovaskulären Komorbiditäten und kardialer Krankheitschwere entstammten dem zentralen psychometrischen SPIRR-CAD Datensatz (Albus et al., 2011).

Die Definition der Altersgruppen wurde aufgrund der altersabhängigen Erkrankungshäufigkeit der koronaren Herzerkrankung in der Allgemeinbevölkerung gewählt. Laut GEDA (Robert-Koch-Institut, 2014a) weisen die unter 44-Jährigen sehr niedrige KHK-Prävalenzraten auf. Diese schwanken geschlechtsabhängig zwischen 1-2%. Dahingegen besitzen Menschen nach dem 65. Lebensjahr eine deutlich höhere Wahrscheinlichkeit an einer KHK zu erkranken – Frauen zu 18% und Männer zu 28%. Demnach erschien es sinnvoll, eine Altersklassifikation mit Beginn ab dem 50. Lebensjahr zu wählen. In nachfolgenden Studien könnte diese zum einen um weitere Altersklassen, beispielsweise „zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr“ und entsprechend „unter dem 40. Lebensjahr“ ergänzt werden. Zum anderen sollten die 10-Jahresabstände möglicherweise in 5-Jahresabstände abgewandelt werden. Die Berücksichtigung des geschlechtsabhängigen Zeitpunkts der Krankheitsmanifestation könnte weiterhin vorteilhaft sein.

Albus und Kollegen (2004) zufolge kann eine objektive Erfassung psychosozialer Risikofaktoren bei kardialen Risikopatienten über drei Wege erfolgen: Mit Hilfe von standardisierten strukturellen Interviews, durch Fragebögen oder gemäß „Single-Item“ Fragen. Die Erhebung mittels Fragebögen ist dabei ein einfaches, objektives Verfahren, das bei kardiologischen Patienten regelmäßige Anwendung findet. Die verwendeten Fragebögen – darunter der HAMD, DS-14 und MQ – wurden vor ihrem Einsatz in der Hauptstudie auf ihre Verwendbarkeit, Reliabilität und Validität getestet (Albus et al., 2011; Appels et al., 1987; Baumann, 1976; Grande et al., 2004; Hermann-Lingen et al., 2016; Maier et

al., 1985; vgl. Kapitel 3.4.4.2). Das Design der vorliegenden Studie erforderte zwei Messinstrumente für die Depression. Ein Kriterium zum Studieneinschluss war ein Punktwert von mindestens acht auf der „Hospital Anxiety and Depression Scale“ (HADS) (vgl. Kapitel 3.3; Albus et al., 2004; Zigmond & Snaith, 1983). Um unabhängig von den Einschlusskriterien ein alternatives Ratingtool zur Erfassung der Depressionsschwere zu haben, verwendeten wir daher die Depressionsskala nach Hamilton (Hamilton, 1960; Hamilton, 1967). Neben den drei in dieser Arbeit eingesetzten Fragebögen enthielt die Fragebogen-Batterie der SPIRR-CAD-Untersuchung noch weitere Instrumente, die in diesem Zusammenhang analysiert werden könnten. Trotz ausführlicher Literaturrecherche zu „psycho-kardio-immunologischen“ Zusammenhängen von Hamilton, DS-14 und MQ (vgl. Kapitel 1.2.2.3 und 3.4.4.2), gilt es zu bedenken, dass noch weitere psychosoziale Gegebenheiten (Boese & Herrmann-Lingen, 2013) – beispielsweise begleitende pathologische Angst, familiäre Konflikte und chronische Arbeitsbelastung sowie mangelnde soziale Unterstützung – einen Einfluss auf die Ausprägung der Immunantwort haben könnten. Zusätzliche Untersuchungen sind dazu notwendig.

Um zu vergleichen, welches Klassifizierungstool zur Erfassung der kardialen Krankheitschwere verwendet werden sollte, erfolgte im Vorfeld eine Abwägung zwischen den Einteilungen der New York Heart Association (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V., 2012) und der Canadian Cardiovascular Society (Campeau, 1976). Beides sind traditionelle Klassifikationssysteme zur möglichst objektiven Beurteilung der KHK-Symptomatik. Die NYHA-Stadieneinteilung (vgl. Kapitel 3.4.4.3.1) misst die Einschränkungen alltäglicher Belastung anhand der Symptome Dyspnoe oder Angina pectoris, wohingegen der CCS lediglich die Angina pectoris Symptomatik bewertet (Ulvik, Wentzel-Larsen, Hanestad, Omenaas, & Nygård, 2006). Während die NYHA-Klassifikation die klinisch auffälligen Patienten mit drei symptomatischen Klassen (II-IV) erfasst, sind bei der CCS-Einteilung vier symptomatische Stadien (I-IV) vorgesehen (Campeau, 1976, 2002). Es ergaben sich bei der Literaturrecherche Kritikpunkte an der CCS-Einteilung, wie beispielsweise die uneinheitliche Definition der körperlichen Belastung, welche die Brustenge hervorruft. Weiterhin kritisieren die Autoren, dass äußere Umstände und die genauen Charakteristika während einer Angina Attacke – wie Dauer, Frequenz, Medikamenteneinfluss und viele weitere – mitberücksichtigt werden sollten. Letztlich könnte Patienten fälschlicherweise ein Grad IV der CCS-Klassifikation aufgrund von bestehenden Ruhesymptomen zugeschrieben werden, obwohl es sich hierbei um Vasospasmen der Koronararterien handelt (Campeau, 2002). Nach gründlicher Abwägung zwischen den beiden Klassifikationssystemen und unter Einbezug des

bisherigen Wissenstands zur Korrelation von Inflammation und NYHA-Klassen (vgl. Kapitel 5.3.2) entschieden wir uns in dieser Untersuchung für die Verwendung der NYHA-Stadieneinteilung. In Nachfolgeuntersuchungen gilt es zu bedenken, dass – neben den beiden traditionellen Klassifikationssystemen – die ischämiebedingte Last als Indikator der kardialen Erkrankungsschwere möglicherweise objektiver mittels Stresstestungen, LVEF oder im Rahmen einer Koronarangiographie bestimmt werden könnte (Campeau, 2002).

Die Patienten mit einem arteriellen Hypertonus und einem dyslipidämischen Zustand wurden anhand von Anamneseangaben erhoben. Hier wurde darauf verwiesen, dass auch die Therapie mit einem Blutdrucksenker/ Lipidsenker aus diesem Grund bei der Beantwortung der Fragen mitberücksichtigt werden sollte. Zur objektiveren Quantifizierung von pathologisch erhöhten kardialen Parametern könnten Folgeuntersuchungen den Grad der arteriellen Hypertonie und den laborchemischen Wert der Dyslipidämie einschließen. Auch individuelle Referenzbereiche – je nach dem Vorliegen von weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren – könnten hierbei berücksichtigt werden (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V., 2011). Weiterhin empfiehlt es sich, die Patienten unter medikamentöser Therapie gesondert zu betrachten (vgl. Kapitel 5.3.2). Sowohl die objektive Erhebung der kardiovaskulären Risikofaktoren als auch deren differenzierte Betrachtung gemäß der aktuellen Forschungslage sollte in möglichen Folgeuntersuchungen bedacht werden.

Der Raucherstatus wurde dichotom aus den Patientenangaben mit „ja“ beziehungsweise „nein“ ausgewertet. Dies erlaubte eine klare Einteilung der Probanden in Raucher und Nichtraucher. Hierbei verblieben jedoch frühere Zeiten von Nikotingebrauch (Ex-Nikotinabusus) oder die Menge gerauchter Zigaretten - sogenannte „pack-years“ - unberücksichtigt.

Bei der Einordnung der Studienteilnehmer in Diabetes- und Nicht-Diabetes-Patienten wurde sich auf die Eigen- bzw. Patientenaktenangaben der Probanden verlassen. Angesichts der hohen Prävalenzraten des gemeinsamen Auftretens von KHK und Diabetes bzw. gestörter Glukosetoleranz mit knapp 75% (Rydén et al., 2007; Zylka-Menhorn, 2004) – im Vergleich zu 24,7% diabeteserkrankten Probanden im hiesigen Studienkollektiv – und dem zu Beginn nachweislich schleichenden Verlauf des Typ-II-Diabetes könnte in Nachfolgeuntersuchungen eine objektive Screeningmethode auf das Vorliegen eines Diabetes verwendet werden. Clodi und Kollegen (2016) sprechen eine – von der Inflammation unabhängige – Empfehlung zum Screening von KHK-Patienten nach Erstmani-

festation auf einen komorbiden Diabetes mellitus aus. Saely und Kollegen (2008) beschrieben eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen pathologisch veränderten Blutglukosewerten und der KHK. Die Varianz der gemessenen HbA1c-Werte und die damit verbundene Modifikation der Inflammationsantwort stellt eine weitere Studienrationale dar. Da die Wahrscheinlichkeit für makro- und mikroangiopathische Komplikationen mit der Krankheitsdauer der diabetischen Erkrankung korreliert, könnte auch das Inflammationsprofil durch die Krankheitsdauer verändert sein. Der Zeitpunkt der Krankheitsmanifestation und die damit verbundene Krankheitsdauer bei Typ-I- und Typ-II-Diabetikern ist bekanntermaßen deutlich divergent. Insofern könnten der objektive Nachweis, beziehungsweise Ausschluss eines Diabetes mellitus und die Unterscheidung in Typ-I- und Typ-II-Diabetiker, die Bestimmung des HbA1c, beziehungsweise die Durchführung eines Glucosetoleranztests, sowie die allgemeine Erkrankungsdauer wichtige Informationen für eine kardiovaskuläre Risikoeinschätzung auf inflammativer Ebene liefern.

Bei der Unterteilung des Ernährungszustandes orientierten wir uns gemäß der Adipositasdefinition der WHO anhand des BMI (World Health Organization, 2017a). Dieser ist alters- und geschlechtsunabhängig. Es wird jedoch darauf verwiesen, dass sich die Fettleibigkeit zwischen verschiedenen ethnischen Populationen aufgrund von alternierenden Körperproportionen unterschiedlich darstellt. Demnach existieren auch Unterschiede im gesundheitlichen Risiko, die bei der Untersuchung von kardiovaskulären Risikofaktoren berücksichtigt werden sollten. Wie in der gefundenen Literatur zu Adipositas und Inflammation beschrieben, scheinen für eine gesteigerte Inflammationsantwort insbesondere viszerale Fettansammlungen von Bedeutung zu sein (Penninx et al., 2013). Sie können bereits bei Übergewichtigen – mit einem BMI zwischen 25 und 30 (World Health Organization, 2017a) – und je nach Körperbau und ethnischer Herkunft (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V., 2011) auch schon früher vermehrt vorhanden sein. In Nachfolgeuntersuchungen sollte daher die Inflammationsreaktion bereits bei niedrigeren BMI-Klassen und eventuell unter Einbezug der ethnischen Herkunft und des individuellen Körperbaus betrachtet werden. Eine Messung des Taillenumfangs zur Quantifizierung der stammbetonten Adipositas (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V., 2011), welche bereits Einzug in die Definition des metabolischen Syndroms (Hanefeld, Schaper, & Ceriello, 2007) hält, könnte zudem neue Erkenntnisse erbringen.

## 5.3 Diskussion der Ergebnisse

### 5.3.1 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass psychosoziale sowie biomedizinische Variablen die einzelnen Inflammationsparameter in ihrer Konzentration erhöht haben. Gleiches galt für den „inflammatorischen Belastungsscore“. Eine Ausnahme stellte lediglich IL-10 dar, für welches keinerlei Zusammenhänge beschrieben werden konnte. Korrelierende Variablen für IL-6, IL-8, TNF $\alpha$  und CRP sowie den „inflammatorischen Belastungsscore“ waren das Lebensalter, das Ausmaß der depressiven Erkrankung, die NYHA-Klassifikation, das Vorliegen eines Diabetes mellitus und ein adipöser Ernährungszustand sowie der Raucherstatus. Hingegen zeigten das Geschlecht, das Vorliegen einer vitalen Erschöpfung oder Typ-D-Persönlichkeit, eine arterielle Hypertonie oder die Einnahme antihypertensiver Medikation, als auch eine Hyperlipidämie oder die Einnahme einer lipidsenkenden Medikation keine Korrelationen.

### 5.3.2 Hypothesengeleitete Diskussion

#### 5.3.2.1 Alters- und Geschlechtseffekte

Bei der Suche nach potentiell die Inflammationsantwort beeinflussenden Faktoren sollten die soziodemographischen Ausgangsbedingungen der Patienten mitbetrachtet werden.

*Hypothese 1* beschäftigte sich mit dem Einfluss des Geschlechts auf die Höhe der Inflammationsparameter. Es verblieb ohne signifikante Unterschiede. Ähnliche Erkenntnisse ergaben sich auch bei früheren Untersuchungen (Myers et al., 2004). Bei der Interpretation der Ergebnisse darf nicht außer Acht gelassen werden, dass der Frauenanteil in der vorliegenden Studie deutlich geringer ausfiel als der Anteil der Männer, welcher bei 79% lag. Dies lässt sich anhand der bekannten Prävalenz, des höheren Manifestationsalters der KHK und dem diesem entgegenstehenden Ausschlussalter von 75 Jahren für den Studieneinschluss in die SPIRR-CAD-Studie (Albus et al., 2011) erklären. Wie bereits in der Einleitung beschrieben, finden sich bei der KHK (vgl. Kapitel 1.2.2.1) und bei depressiven Erkrankungen (Boese & Herrmann-Lingen, 2013; vgl. Kapitel 1.3.1) geschlechtsspezifische Unterschiede. Zukünftige Subgruppenanalysen zur geschlechtsabhängigen Modulation der Inflammationsantwort könnten neue Erkenntnisse liefern.

*Hypothese 2* untersuchte Zusammenhänge zwischen dem Lebensalter der Probanden und deren Inflammationswerten. Der Großteil der Patienten und Patientinnen befand sich da-

bei mit kumulativ 67% in der Altersspanne zwischen dem 51. und 70. Lebensjahr. Bekanntermaßen steigt die Prävalenz der KHK mit zunehmendem Lebensalter an (Robert-Koch-Institut, 2014a), wohingegen eine depressive Erkrankung in allen Altersstufen möglich ist (Wittchen et al., 2010). Auch die Wahrscheinlichkeit für das Vorhandensein und die Ausprägung von klassischen und neueren Risikofaktoren der KHK und damit verbundenen Einflüssen auf die Inflammationsparameter nimmt mit dem Lebensalter zu (Khot et al., 2003; Ladwig et al., 2013; Robert-Koch-Institut, 2014a). In der hier durchgeführten Untersuchung fanden sich signifikante altersabhängige Interrelationen von TNF $\alpha$  und des „inflammatorischen Belastungsscores“. Beide ließen sich bei zunehmendem Lebensalter vermehrt nachweisen. In einer vergleichbaren Analyse unter Myers (2004) konnte in der Altersgruppe von 20-70 Jahren kein signifikanter Unterschied in der Höhe von CRP gemessen werden. O'mahony und Kollegen (1998) fanden mit steigendem Lebensalter veränderte intrazelluläre Zytokinlevels. Ebenso berichteten Michaud und Kollegen (2013) von einem altersabhängigen Anstieg proinflammatorischer Zytokine. Demnach lässt sich eine gesteigerte Inflammationsantwort beim depressiven KHK-Patienten im höheren Lebensalter vermuten.

### ***5.3.2.2 Psychoimmunologische Hypothesen***

Die Frage, ob es eine psychopathologisch geprägte Patientengruppe gibt, die besonders von einer veränderten Inflammationsantwort betroffen ist, wurde mit den folgenden Konstrukten zur Depressionsschwere, der vitalen Erschöpfung und der Typ-D-Persönlichkeit untersucht.

*Hypothese 3* beschäftigte sich mit der Korrelation zwischen der Depressionsschwere und einer pathologischen Erhöhung der Inflammationsparameter. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang wurde lediglich für den „inflammatorischen Belastungsscore“ gefunden. Hierbei kam ein „leicht erhöhter Score“ – im Vergleich zur Gesamtgruppe – signifikant häufiger bei einer „moderaten bis schweren Depression“ vor. Probanden mit „keiner bis milder“ Hamilton-Depressionskategorie waren signifikant häufiger in der Gruppe mit einem „nicht erhöhten“ „inflammatorischen Belastungsscore“ anzutreffen.

Die Erkenntnisse decken sich nur bedingt mit der Theorie der Zytokinhypothese (Maes, 2008; von Känel, 2014; vgl. Kapitel 1.3.2.3.2), wonach eine Erhöhung von neuromodulatorischen, proinflammatorischen Zytokinen bei depressiven Erkrankungen zu erwarten wäre. Es zeigten sich in der vorliegenden Literatur heterogene Ergebnisse zu den einzelnen Parametern (vgl. Kapitel 1.4.2.1.3, 1.4.2.2.3, 1.4.2.3.3, 1.4.2.4.3, 1.4.2.5.3). Howren

und Kollegen (2009) postulierten einen bidirektionalen Zusammenhang zwischen Depression und Inflammation, wobei es zu differenzieren gilt, ob die depressive Erkrankung akut oder chronisch verläuft. Segerstorm und Miller (2004) fanden in ihrer Metaanalyse – auf dem „Fight-and-Flight-Prinzip“ beruhend – konsistent einen Anstieg proinflammatorischer Marker bei akuten Stresszuständen, wohingegen chronische Stresszustände mit einer verminderten zellulären und humoralen Immunantwort einhergingen. In der SPIRR-CAD-Studienpopulation galt eine schwere depressive Episode als Ausschlusskriterium (Albus et al., 2011), sodass dies ein möglicher Erklärungsansatz der fehlenden einzelnen Inflamationsparametererhöhung sein könnte. Gegebenenfalls können signifikante Veränderungen der Einzelparameter erst bei schweren und eventuell auch akut depressiven Erkrankungen nachgewiesen werden. Entsprechend der derzeitigen Richtlinien (National Collaborating Centre for Mental Health, 2010) wurde im Studiendesign jedoch auf den Einschluss dieser Patienten verzichtet, um eine aus ethischer Sicht angebrachte maximale Therapieversorgung außerhalb des SPIRR-CAD Trials gewährleisten zu können (Albus et al., 2011).

Weiterhin wurde in der Analyse der umstrittene entzündungshemmende Effekt einer antidepressiven Medikation außer Acht gelassen. So fanden Hannestad und Kollegen (2011) eine mögliche Verminderung der IL-6- und TNF $\alpha$ -Spiegel unter einer Therapie mit SSRIs.

Der „inflammatorische Belastungsscore“ ist durch die gemeinsame Betrachtung mehrerer Parameter möglicherweise sensitiver als deren singuläre Auswertung.

*Hypothese 4* zur Untersuchung der Auswirkung einer vitalen Erschöpfung – auf die knapp 71% der Studienteilnehmer positiv gescreent wurden – verblieb ohne signifikante Ergebnisse. Gerade weil bei der Pathogenese der vitalen Erschöpfung inflammatorische Vorgänge angenommen werden (Appels & Mulder, 1989; Herrmann-Lingen et al., 2005) und die Mortalität bei Patienten mit vitaler Erschöpfung als gesteigert nachgewiesen wurde (Appels & Mulder, 1989), sind weitere Untersuchungen zu der Thematik sinnvoll.

*Hypothese 5* untersuchte die Alteration der Inflamationsparameter auf das Vorliegen einer, die Zeit überdauernde, Typ-D-Persönlichkeit. Sie verblieb ohne signifikante Korrelationen. Es waren 60% der Probanden Typ-D positiv. Bekanntermaßen weist diese Patientengruppe eine gesteigerte Mortalität auf (Pedersen et al., 2004). Denollet und Kollegen (2003) fanden bei herzkranken Patienten Zusammenhänge zwischen Typ-D-Persönlichkeitsstrukturen und den Plasmaspiegeln proinflammatorischer Zytokine. Ihre Ergebnisse konnten in der vorliegenden Studie nicht reproduziert werden.

### 5.3.2.3 Kardiimmunologische Hypothesen

Die kardiologische Krankheitschwere lässt sich wie unter Kapitel 5.2.2 beschrieben aus verschiedenen Gesichtspunkten objektivieren. Im Gegensatz zu früheren Studien wiesen die Probanden verschiedene kardiale Manifestationsformen der KHK auf (Albus et al., 2011). Die meisten eingeschlossenen Patienten stammten aus tertiären Versorgungszentren und einige hatten innerhalb der letzten drei Monate (vgl. Kapitel 3.3 sowie Tabelle 5) ein akutes kardiales Ereignis aufzuweisen (Albus et al., 2011; Herrmann-Lingen et al., 2016). Somit sei angemerkt, dass die Ergebnisse nicht vollständig für Patienten mit einer chronisch stabilen KHK generalisierbar sind.

Zur einheitlichen Betrachtung des Schweregrades der KHK überprüften wir in *Hypothese 6* Zusammenhänge zwischen einer pathologischen Inflammation und der NYHA-Klasse. Statistisch signifikante Ergebnisse ergaben sich für  $\text{TNF}\alpha$ , hsCRP und den „inflammatorischen Belastungsscore“. IL-6 zeigte einen tendenziellen Unterschied. Es fand sich eine Überpräsentation von pathologisch erhöhten Inflammationsmarkern in den höheren NYHA-Klassen. In der Literatur konnten Hinweise gefunden werden, dass ein hohes NYHA Stadium – III und IV – mit erhöhten CRP-Werten einhergeht (Arroyo-Espliguero et al., 2004). Auch für die quantitative Ausprägung von IL-6, IL-8 und  $\text{TNF}\alpha$  wurden Zusammenhänge zur funktionellen NYHA-Klasse beschrieben (Adamopoulos, Parissis, & Kremastinos, 2001; Davutoglu, Celik, & Aksoy, 2005; Testa et al., 1996; Torre-Amione et al., 1996). Es zeigte sich, dass die Zytokinerhöhung unabhängig von der Ätiologie der Herzschwäche auftritt (Testa et al., 1996). Für das antiinflammatorische Zytokin IL-10 wurde in der bisherigen Forschung kontrovers eine verminderte oder eine erhöhte Konzentration mit zunehmender kardialer Symptomausprägung berichtet (Stumpf, Lehner, Yilmaz, Daniel, & Garlichs, 2003; Wykretowicz et al., 2004). Insgesamt konnten Hinweise für einen Zusammenhang der NYHA-Klassifikation und der Höhe der inflammatorischen Marker berichtet werden, die in der hier vorliegenden Untersuchung bestätigt wurden. Dies lässt die Schlussfolgerung zu, dass eine geringere kardiale Belastbarkeit – gemessen im Auftreten von Angina pectoris Symptomen und Dyspnoe – eine stärkere Inflammationsantwort triggert. Ein möglicher Ansatz der Verwendung von inflammatorischen Markern zur kardialen Risikoklassifizierung in der klinischen Praxis könnte insbesondere in einem inflammatorischen Screening von Patienten mit höheren NYHA-Stadien liegen. Es sei an dieser Stelle angemerkt, dass eine schwere kardiale Erkrankung – NYHA IV und  $\text{LVEF} < 20\%$  – als Ausschlusskriterium des SPIRR-CAD-Trials definiert wurde (Albus et al., 2011). Trotzdem wurde für vier der Probanden eine NYHA-Klasse

IV erhoben, welche in den inflammativen Analysen aufgrund der geringen Anzahl allerdings vernachlässigt werden konnte. Es scheint für Folgeuntersuchungen insbesondere interessant, auch Probanden mit einer stark eingeschränkten Herzfunktion und NYHA-Stadium IV in die Analysen miteinzubeziehen.

Die Vergesellschaftung von arteriellem Hypertonus und KHK (Rosendorff et al., 2016) ist ebenso wie der Zusammenhang von psychosozialen Stress und erhöhten Blutdruckwerten (Deuschle et al., 2002; Sparrenberger et al., 2009) bekannt. In *Hypothese 7* untersuchten wir eine entsprechende Korrelation zu den Inflammationsparametern, die ohne signifikante Ergebnisse verblieb. Frühere Untersuchungen konnten Zusammenhänge zwischen Bluthochdruck und der Veränderung von Inflammationsparametern nachweisen (Bautista, Vera, Arenas, & Gamarra, 2005; Chae, Lee, Rifai, & Ridker, 2001; Chul Sung et al., 2003). Es kann diskutiert werden, ob die Erfassung der antihypertensiven Therapie systematischer in die Erhebung hätte integriert werden müssen, da solchen pleiotrope, blutdruckunabhängige Effekte zugeschrieben werden, welche zusätzlich eine antiinflammatorische Wirkung mit sich bringen können (Wenzel & Wolf, 2005). Demnach sollte in Folgeuntersuchungen zwischen einem eingestellten und einem uneingestellten Hypertonus unterschieden werden. Auch die Auswahl der antihypertensiven Medikamentenklasse hat eine Auswirkung auf das kardiovaskuläre Risiko (Wenzel & Wolf, 2005) und sollte künftig berücksichtigt werden.

Kein signifikantes Ergebnis zeigte sich für *Hypothese 8* und die Zusammenhänge von Inflammation und Hyperlipidämie/ Einnahme einer lipidsenkenden Medikation. Frühere Studien konnten einen antiinflammatorischen Effekt von Statinen nachweisen (Ray & Cannon, 2005; Stulnig, 2016), der bei der hiesigen Fragestellung und Einteilung der Probanden unbeachtet verblieb. Weiterhin finden sich widersprüchliche Ergebnisse für die Höhe der Cholesterinspiegel und die Zusammensetzung der Lipoproteinspiegel bei depressiven KHK-Patienten (Ladwig et al., 2013).

Proinflammatorische Effekte werden dem regelmäßigen Konsum von Zigaretten zugeschrieben (Arnson, Shoenfeld, & Amital, 2010; Shiels et al., 2014). Es gaben 32,8% der depressiven KHK-Patienten einen regelmäßigen Nikotinabusus an. In *Hypothese 9* überprüften wir die Auswirkung des Raucherstatus auf die Inflammationsparameter. Eine Signifikanz ergab sich lediglich für TNF $\alpha$ , der bei Rauchern im Vergleich zur Gesamtgruppe häufiger im Normalbereich lag. Die Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass Raucher eine geringere inflammative Reaktion – gemessen anhand von TNF $\alpha$  – aufweisen als Nicht-

raucher. Der kontraintuitiv diskutierte beruhigende und subjektiv stressreduzierende Effekt von Rauchen (Perkins, Grobe, Fonte, & Breus, 1992) – welcher im Kontrast zu einer kardialen Aktivierung durch Nikotin steht – könnte bei psychosozialen Disstress möglicherweise protektiv und modulierend auf die Inflammationsparameter wirken. Auswirkungen des Zigarettenrauchens auf das angeborene und erworbene Immunsystem sind vielfach Gegenstand der Literatur (Arnson et al., 2010). Es wurde eine Erhöhung von proinflammatorischen und eine Erniedrigung antiinflammatorischer Marker beschrieben (Arnson et al., 2010; Fröhlich et al., 2003; McEvoy et al., 2015; Petrescu, Voican, & Silosi, 2010), die im Widerspruch zu unseren hier ermittelten Befunden stehen. Fröhlich und Kollegen (2003) fanden bei männlichen Probanden einen Zusammenhang der Parametererhöhung mit der Dauer des Rauchverhaltens und den entsprechenden pack-years. Bei dauerhaftem Rauchverzicht ergab sich eine deutlich verminderte entzündliche Reaktion (Fröhlich et al., 2003; McEvoy et al., 2015). Das gesteigerte kardiovaskuläre Risiko bei regelmäßigem Nikotinkonsum versuchte die Forschungsgruppe um McEvoy (2015) nachzuweisen. Sie fanden bei Betrachtung von derzeitigen Rauchern und gleichzeitig erhöhten hsCRP-Werten  $>2\text{mg/L}$  eine signifikante Verdickung der Karotiswand, abnormale Knöchel-Arm-Indices und eine gesteigerte Koronararterienkalzifikation. Eine Untersuchung unter Petrescu (2010) zu  $\text{TNF}\alpha$ -Spiegeln bei gesunden Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern zeigte erhöhte  $\text{TNF}\alpha$ -Konzentrationen bei stark positivem Raucherstatus. Die Menge der konsumierten Zigaretten korrelierte hierbei mit den  $\text{TNF}\alpha$ -Werten, sodass dessen Aussagekraft insbesondere für starke Raucher angenommen wurde. Mögliche Ursachen der hier erhobenen und zur Forschungslage kontroversen Ergebnisse könnten neben der depressiven Begleiterkrankung auch die dichotome Erhebung des Raucherstatus sein (vgl. Kapitel 5.2.2). Ein ehemaliger Nikotinkonsum verblieb ebenso wie die Anzahl der gerauchten Zigaretten - entsprechend „pack-years“ - unbeachtet. Für Nachfolgeuntersuchungen erscheint es auch von Bedeutung die Probanden in Klassen, je nach konsumierter Zigarettenmenge, einzuteilen.

Die wechselseitigen Interaktionen zwischen kardiovaskulären Erkrankungen und einem komorbiden Diabetes mellitus sind unter 1.2.2.2 beschrieben. Auch psychosoziale Wechselwirkungen sind bekannt (vgl. Kapitel 1.2.2). Inflammative Zusammenhänge zur diabetischen Stoffwechsellage untersuchten wir in *Hypothese 10*. Mit Ausnahme von IL-10 waren alle Parameter und der „inflammatorische Belastungsscore“ positiv mit einem Diabetes mellitus assoziiert. Demnach wiesen Diabetiker im Vergleich zu Nicht-Diabeti-

kern signifikant erhöhte Werte von IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ , hsCRP und einen „hohen inflammatorischen Belastungsscore“ im Vergleich zur Gesamtgruppe auf. Diese Erkenntnisse decken sich mit früheren Untersuchungen zu entzündlichen Vorgängen bei diabetischer Grunderkrankung (Festa et al., 2000; Spranger et al., 2003; Wang et al., 2013).

Eine Störung des Blutzuckerhaushaltes ist eng mit einem übergewichtigen Ernährungszustand vergesellschaftet (Hauner et al., 2007). Es konnten 31,1% der depressiven KHK-Probanden in eine adipöse Gewichtsklasse mit einem „BMI über 30“ eingeordnet werden. Hingegen zeigte sich in aktuellen Daten des RKI (Robert-Koch-Institut, 2014b) eine Adipositasprävalenz der deutschen Normalbevölkerung, die bei 23% für Männer und 24% für Frauen liegt. Ernährungsgewohnheiten werden stark durch psychosoziale Faktoren geprägt (Ladwig et al., 2013). Howren und Kollegen (2009) beschrieben den BMI depressiver Patienten als Modulator proinflammatorischer Blutmarker. Insbesondere zentrale Fettansammlungen sollen dabei für eine übermäßige proinflammatorische Zytokinproduktion verantwortlich sein (Penninx et al., 2013). Wir überprüften in *Hypothese 11* die Korrelation von Adipositas mit dem Vorliegen pathologisch erhöhter inflammatorischer Marker. Es fanden sich signifikante Zusammenhänge für IL-6, TNF $\alpha$ , hsCRP und den „inflammatorischen Belastungsscore“, welche sich mit früheren Untersuchungen deckten (Elenkov et al., 2005; Hansson, 2005; Howren et al., 2009; Penninx et al., 2013; Safranow et al., 2009). Demnach scheint der Ernährungszustand einen erheblichen Einfluss auf die inflammative Situation bei depressiven KHK-Patienten zu haben.

### 5.3.3 Ausblick

Trotz der methodischen Limitationen dieser Untersuchung bekräftigen die gewonnenen Erkenntnisse bezüglich der entzündlichen Belastungsreaktion bei depressiven KHK-Patienten die Hypothese einer mediierenden Interrelation von psychosozialen und somatischen Pathologien. Die hier dargestellten Ergebnisse verstärken die Notwendigkeit einer Perspektivenerweiterung auf inflammative Prozesse bei depressiven KHK-Patienten. Ob Patienten von einem inflammativen Risikoscreening in der klinischen Praxis – mit eventuell entsprechender entzündungshemmender Behandlung – profitieren, ist bislang jedoch noch nicht zu bewerten. Als besonders sensitiv zeigte sich die erstmalige Erhebung eines „inflammatorischen Belastungsscores“. Die Zusammensetzung des Scores aus IL-6, TNF $\alpha$  und hsCRP erwies sich als praktikabel. So zeigten sich für IL-6 zwei, für hsCRP drei und TNF $\alpha$  sogar fünf signifikante hypothesengerechte Korrelationen zu psychosozialen Charakteristika beziehungsweise kardiovaskulären Risikofaktoren. Insbesondere eine Erweiterung und Überarbeitung des erstmalig erprobten „inflammatorischen Belastungsscores“ wäre wünschenswert.

## 6. Zusammenfassung

Patienten mit KHK leiden in bis zu 50% der Fälle unter psychosozialem Disstress, bis hin zu schwerwiegenden depressiven Erkrankungen (Agorastos et al., 2015; Ladwig et al., 2013; Whooley & Wong, 2013). Die Kombination aus psychischer und somatischer Belastung bedingt große diagnostische und therapeutische Schwierigkeiten und geht mit gesteigerten Morbiditäts- und Mortalitätsraten einher (Agorastos et al., 2015; Barth et al., 2004; Deuschle et al., 2002; Ladwig et al., 2011). Als Gemeinsamkeit der KHK und depressiver Veränderungen findet sich eine immunologische Aktivierung.

In dem hier erstmalig durchgeführten „psycho-kardio-immunologischen“ Ansatz wurde die Ausprägung von fünf inflammatorischen Parametern – IL-6, IL-8, IL-10, TNF $\alpha$  und hsCRP – als mögliche medierende Faktoren von depressiven KHK-Patienten bestimmt. Das Patientenkollektiv von 570 Teilnehmern stammte aus 10 Studienzentren der SPIRR-CAD-Studienkohorte (Albus et al., 2011). Es handelte sich um eine Querschnittsuntersuchung. Die laborchemischen Analysen wurden mittels immunometrischer Assays im Deutschen Herzzentrum München durchgeführt. Es erfolgte die Ermittlung von entzündlichen Zusammenhängen zu ausgewählten epidemiologischen Gegebenheiten wie Lebensalter und Geschlecht und zu physischer und psychischer Krankheitslast. Als deren Maßstab wurden die NYHA-Klasse und die Einstufung auf der Hamilton-Depressionskala verwendet. Es wurde ferner die quantitative Modulation des Inflammationsprofils durch ausgewählte klassische kardiovaskuläre – darunter arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Nikotinabusus und Adipositas – und die psychosozialen Variablen – Typ-D-Persönlichkeit mittels DS-14 und Vitale Erschöpfung mittels MQ – berücksichtigt.

Durch ausführliche Literaturrecherche ergaben sich Hinweise auf den möglichen Vorteil der Bestimmung eines „inflammatorischen Belastungsscores“. Dieser wurde aus drei Parametern – TNF $\alpha$ , IL-6 und hsCRP – gebildet und entsprechend den einzelnen Biomarkern in Bezug zu den Hypothesen gesetzt.

Die einzelnen Parameter und der „inflammatorische Belastungsscore“ wurden mit Ausnahme von IL-10 durch das Lebensalter, die Schwere der Depression, das NYHA-Stadium, das Vorhandensein eines Diabetes mellitus und eines adipösen Ernährungszustands sowie den Raucherstatus in ihrer Höhe verändert. Besonders sensitiv zeigten sich hierbei TNF $\alpha$  und der „inflammatorische Belastungsscore“. Keinen Einfluss auf die Inflammation hatten das Geschlecht, die psychosozialen Merkmale – vitale Erschöpfung und Typ-D-Persönlichkeit – und ein arterieller Hypertonus als auch eine Hyperlipidämie.

Die hier gewonnen Studienergebnisse können theoretische und praktische Implikationen im Verständnis der Interrelationen zwischen inflammativen Prozessen, der Pathophysiologie der KHK und depressiven Erkrankungen mit sich bringen.

## 7. Literaturverzeichnis

- Abbas, A. K., Lichtman, A. H., & Pillai, S. (2014). *Basic immunology: Functions and disorders of the immune system*: Elsevier Health Sciences.
- Adamopoulos, S., Parissis, J. T., & Kremastinos, D. T. (2001). A glossary of circulating cytokines in chronic heart failure. *European journal of heart failure*, 3(5), 517–526.
- Agorastos, A., Lederbogen, F., & Otte, C. (2015). Behandlung der Depression bei koronarer Herzerkrankung. *Der Nervenarzt*, 86(3), 375–387.
- Albus, C., Beutel, M. E., Deter, H.-C., Fritzsche, K., Hellmich, M., Jordan, J., Juenger, J., Krauth, C., Ladwig, K.-H., & Michal, M. (2011). A Stepwise Psychotherapy Intervention for Reducing Risk in Coronary Artery Disease (SPIRR-CAD)—Rationale and design of a multicenter, randomized trial in depressed patients with CAD. *Journal of psychosomatic research*, 71(4), 215–222.
- Albus, C., Jordan, J., & Herrmann-Lingen, C. (2004). Screening for psychosocial risk factors in patients with coronary heart disease—recommendations for clinical practice. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*, 11(1), 75–79.
- Albus, C., Ladwig, K.-H., & Herrmann-Lingen, C. (2014). Psychokardiologie: Praxisrelevante Erkenntnisse und Handlungsempfehlungen. *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 139(12), 596–601.
- Albus, C., Waller, C., Fritzsche, K., Gunold, H., Haass, M., Hamann, B., Kindermann, I., Köllner, V., Leithäuser, B., & Marx, N. (2018). Bedeutung von psychosozialen Faktoren in der Kardiologie—Update 2018. *Der Kardiologe*, 12(5), 312–331.
- Appels, A., Höppener, P., & Mulder, P. (1987). A questionnaire to assess premonitory symptoms of myocardial infarction. *International journal of cardiology*, 17(1), 15–24.
- Appels, A., & Mulder, P. (1989). Fatigue and heart disease. The association between ‘vital exhaustion’ and past, present and future coronary heart disease. *Journal of psychosomatic research*, 33(6), 727–738.
- Appels, A. D., Bär, F. W., Bär, J., Bruggeman, C., & Baets, M. d. (2000). Inflammation, depressive symptomatology, and coronary artery disease. *Psychosomatic Medicine*, 62(5), 601–605.
- Arnsion, Y., Shoenfeld, Y., & Amital, H. (2010). Effects of tobacco smoke on immunity, inflammation and autoimmunity. *Journal of autoimmunity*, 34(3), J258–J265.
- Arroyo-Espliguero, R., Avanzas, P., Cosín-Sales, J., Aldama, G., Pizzi, C., & Kaski, J. C. (2004). C-reactive protein elevation and disease activity in patients with coronary artery disease. *European heart journal*, 25(5), 401–408.
- Bagby, R. M., Ryder, A. G., Schuller, D. R., & Marshall, M. B. (2004). The Hamilton Depression Rating Scale: Has the gold standard become a lead weight? *American Journal of Psychiatry*, 161(12), 2163–2177.
- Barth, J., Schumacher, M., & Herrmann-Lingen, C. (2004). Depression as a risk factor for mortality in patients with coronary heart disease: A meta-analysis. *Psychosomatic Medicine*, 66(6), 802–813.

- Baumann, U. (1976). Methodische Untersuchungen zur Hamilton-Depression-Skala. Methodologic studies of the Hamilton Rating Scale for Depression. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 222(4), 359–375.
- Bautista, L., Vera, L., Arenas, I., & Gamarra, G. (2005). Independent association between inflammatory markers (C-reactive protein, interleukin-6, and TNF- $\alpha$ ) and essential hypertension. *Journal of human hypertension*, 19(2), 149-154.
- Berthier, F., Lambert, C., Genin, C., & Bienvenu, J. (1999). Evaluation of an Automated Method for Cytokine Measurement Using the Immulite® Immunoassay System. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 37(5), 593–599.
- Bhagat, K., & Vallance, P. (1997). Inflammatory cytokines impair endothelium-dependent dilatation in human veins in vivo. *circulation*, 96(9), 3042–3047.
- Bienvenu, J., Coulon, L., Doche, C., Gutowski, M. C., & Grau, G. E. (1993). Analytical performances of commercial ELISA-kits for IL-2, IL-6 and TNF-alpha. A WHO study. *European cytokine network*, 4(6), 447–451.
- Boese, A., & Herrmann-Lingen, C. (2013). Der feine Unterschied – Genderspezifische Aspekte psychosozialer Risikofaktoren und Interventionen bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit. *Clinical Research in Cardiology Supplements*, 8(1), 46–51.
- Brakemeier, E.-L., Normann, C., & Berger, M. (2008). Ätiopathogenese der unipolaren Depression. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz*, 51(4), 379–391.
- Brietzke, E., Stertz, L., Fernandes, B. S., Kauer-Sant’Anna, M., Mascarenhas, M., Vargas, A. E., Chies, J. A., & Kapczinski, F. (2009). Comparison of cytokine levels in depressed, manic and euthymic patients with bipolar disorder. *Journal of affective disorders*, 116(3), 214-217.
- Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. (2019). Nationale Versorgungsleitlinie Chronische KHK - Langfassung. 5. Auflage. Version 1. Retrieved from [https://www.kbv.de/media/sp/nvl\\_khk\\_lang.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/nvl_khk_lang.pdf) on 27.03.2020.
- Bunz, M., Kindermann, I., Karbach, J., Wedegärtner, S., Böhm, M., & Lenski, D. (2015). Psychokardiologie: Wie Herz und Psyche zusammenhängen. *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 140(02), 117–124.
- Campeau, L. (1976). Grading of angina pectoris. *circulation*, 54, 522–523.
- Campeau, L. (2002). The Canadian Cardiovascular Society grading of angina pectoris revisited 30 years later. *The Canadian journal of cardiology*, 18(4), 371–379.
- Capuron, L., Neurauter, G., Musselman, D. L., Lawson, D. H., Nemeroff, C. B., Fuchs, D., & Miller, A. H. (2003). Interferon-alpha-induced changes in tryptophan metabolism: Relationship to depression and paroxetine treatment. *Biological psychiatry*, 54(9), 906–914.
- Ceccarini, M., Manzoni, G. M., & Castelnuovo, G. (2014). Assessing depression in cardiac patients: what measures should be considered? *Depression research and treatment*, 2014.

- Cesari, M., Penninx, B. W., Newman, A. B., Kritchevsky, S. B., Nicklas, B. J., Sutton-Tyrrell, K., Tracy, R. P., Rubin, S. M., Harris, T. B., & Pahor, M. (2003). Inflammatory markers and cardiovascular disease (the health, aging and body composition [health ABC] study). *The American journal of cardiology*, *92*(5), 522–528.
- Chae, C. U., Lee, R. T., Rifai, N., & Ridker, P. M. (2001). Blood pressure and inflammation in apparently healthy men. *Hypertension*, *38*(3), 399–403.
- Chul Sung, K., Suh, J. Y., Kim, B. S., Kang, J. H., Kim, H., Lee, M. H., Park, J. R., & Kim, S. W. (2003). High sensitivity C-reactive protein as an independent risk factor for essential hypertension. *American Journal of Hypertension*, *16*(6), 429–433.
- CIPS, C. I. P. S. (1977). Internationale Skalen für Psychiatrie—Hamilton Depression Scale (HAMD)[International scales for psychiatry—Hamilton Depression Scale]. In: Weinheim (Germany): Beltz.
- Clodi, M., Säly, C., Hoppichler, F., Resl, M., Steinwender, C., & Eber, B. (2016). Diabetes mellitus, koronare Herzkrankheit und Herzinsuffizienz. *Wiener klinische Wochenschrift*, *128*(2), 212–215.
- Dahl, J., Ormstad, H., Aass, H. C. D., Malt, U. F., Bendz, L. T., Sandvik, L., Brundin, L., & Andreassen, O. A. (2014). The plasma levels of various cytokines are increased during ongoing depression and are reduced to normal levels after recovery. *Psychoneuroendocrinology*, *45*, 77–86.
- Dannehl, K., Rief, W., Schwarz, M. J., Hennings, A., Riemer, S., Selberdinger, V., Stapf, T., & Euteneuer, F. (2014). The predictive value of somatic and cognitive depressive symptoms for cytokine changes in patients with major depression. *Neuropsychiatric disease and treatment*, *10*, 1191.
- Davutoglu, V., Celik, A., & Aksoy, M. (2005). Contribution of selected serum inflammatory mediators to the progression of chronic rheumatic valve disease, subsequent valve calcification and NYHA functional class. *The Journal of heart valve disease*, *14*(2), 251–256.
- Denollet, J. (2005). DS14: Standard assessment of negative affectivity, social inhibition, and Type D personality. *Psychosomatic Medicine*, *67*(1), 89–97.
- Denollet, J., Conraads, V. M., Brutsaert, D. L., Clerck, L. S. d., Stevens, W. J., & Vrints, C. J. (2003). Cytokines and immune activation in systolic heart failure: The role of Type D personality. *Brain, behavior, and immunity*, *17*(4), 304–309.
- Denollet, J., Schiffer, A. A., & Spek, V. (2010). A general propensity to psychological distress affects cardiovascular outcomes: Evidence from research on the type D (distressed) personality profile. *Circulation: cardiovascular quality and outcomes*, *3*(5), 546–557.
- Deuschle, M., Lederbogen, F., Borggrefe, M., & Ladwig, K.-H. (2002). Erhöhtes kardiovaskuläres Risiko bei depressiven Patienten. *Deutsches Ärzteblatt*, *99*, 49.
- Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (2011). Diagnostik und Therapie der Dyslipidämien. Retrieved from [https://leitlinien.dgk.org/files/2012\\_Pocket-Leitlinien\\_Dyslipidaemie.pdf](https://leitlinien.dgk.org/files/2012_Pocket-Leitlinien_Dyslipidaemie.pdf), archived at <http://www.webcitation.org/6on1pmctr> on 27.07.2018.

- Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (2012). Herzinsuffizienz: Leitlinien für die Diagnose und Behandlung der akuten und chronischen Herzinsuffizienz. Retrieved from [https://leitlinien.dgk.org/files/2013\\_Pocket-Leitlinien\\_Herzinsuffizienz\\_Update\\_2012\\_Internet.pdf](https://leitlinien.dgk.org/files/2013_Pocket-Leitlinien_Herzinsuffizienz_Update_2012_Internet.pdf), archived at <http://www.webcitation.org/6omyOwbFu> on 07.03.2017.
- Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V., & Deutsche Hochdruckliga e.V. DHL Deutsche Gesellschaft für Hypertonie und Prävention. (2013). Leitlinien für das Management der arteriellen Hypertonie. Retrieved from [https://www.hochdruckliga.de/tl\\_files/content/dhl/downloads/2014\\_Pocket-Leitlinien\\_Arterielle\\_Hypertonie.pdf](https://www.hochdruckliga.de/tl_files/content/dhl/downloads/2014_Pocket-Leitlinien_Arterielle_Hypertonie.pdf), archived at <http://www.webcitation.org/6on1DHOWU> on 02.02.2017.
- Dhabhar, F. S., Burke, H. M., Epel, E. S., Mellon, S. H., Rosser, R., Reus, V. I., & Wolkowitz, O. M. (2009). Low serum IL-10 concentrations and loss of regulatory association between IL-6 and IL-10 in adults with major depression. *Journal of psychiatric research*, 43(11), 962–969.
- Dimsdale, J. E. (2008). Psychological stress and cardiovascular disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 51(13), 1237–1246.
- Dowlati, Y., Herrmann, N., Swardfager, W., Liu, H., Sham, L., Reim, E. K., & Lanctôt, K. L. (2010). A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biological psychiatry*, 67(5), 446–457.
- Doyle, F., McGee, H., Delaney, M., Motterlini, N., & Conroy, R. (2011). Depressive vulnerabilities predict depression status and trajectories of depression over 1 year in persons with acute coronary syndrome. *General Hospital Psychiatry*, 33(3), 224–231.
- Dunn, A. J., Swiergiel, A. H., & Beurepaire, R. d. (2005). Cytokines as mediators of depression: What can we learn from animal studies? *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 29(4-5), 891–909.
- Egger, J. W. (2005). Das biopsychosoziale Krankheitsmodell. *Grundzüge eines wissenschaftlich begründeten ganzheitlichen Verständnisses von Krankheit. Psychologische Medizin*, 16(2), 3-12.
- Elenkov, I. J., Iezzoni, D. G., Daly, A., Harris, A. G., & Chrousos, G. P. (2005). Cytokine dysregulation, inflammation and well-being. *Neuroimmunomodulation*, 12(5), 255–269.
- Engel, G. L. (1977). The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. *Science*, 196(4286), 129-136.
- Festa, A., D'agostino, R., Howard, G., Mykkänen, L., Tracy, R. P., & Haffner, S. M. (2000). Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *circulation*, 102(1), 42–47.
- Flower, L., Ahuja, R. H., Humphries, S. E., & Mohamed-Ali, V. (2000). Effects of sample handling on the stability of interleukin 6, tumour necrosis factor- $\alpha$  and leptin. *Cytokine*, 12(11), 1712–1716.
- Frasure-Smith, N., & Lespérance, F. (2006). Recent evidence linking coronary heart disease and depression. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 51(12), 730-737.

- Frasure-Smith, N., & Lespérance, F. (2010). Depression and cardiac risk: Present status and future directions. In: BMJ Publishing Group Ltd.
- Freedland, K. E., Skala, J. A., Carney, R. M., Raczynski, J. M., Taylor, C. B., de Leon, C. F. M., Ironson, G., Youngblood, M. E., Krishnan, K. R. R., & Veith, R. C. (2002). The Depression Interview and Structured Hamilton (DISH): rationale, development, characteristics, and clinical validity. *Psychosomatic Medicine*, *64*(6), 897-905.
- Fritzsche, K., & Wetzel-Richter, D. (2016). Koronare Herzkrankheit. In *Psychosomatische Grundversorgung* (pp. 167–174): Springer.
- Fröhlich, M., Sund, M., Löwel, H., Imhof, A., Hoffmeister, A., & Koenig, W. (2003). Independent association of various smoking characteristics with markers of systemic inflammation in men: Results from a representative sample of the general population (MONICA Augsburg Survey 1994/95). *European heart journal*, *24*(14), 1365–1372.
- Gotsman, I., Stabholz, A., Planer, D., Pugatsch, T., Lapidus, L., Novikov, Y., Masrawa, S., Soskolne, A., & Lotan, C. (2008). Serum cytokine tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 associated with the severity of coronary artery disease: Indicators of an active inflammatory burden? *The Israel Medical Association Journal*, *10*(7), 494.
- Grande, G., Jordan, J., Kümmel, M., Struwe, C., Schubmann, R., Schulze, F., Unterberg, C., Kudielka, B. M., Fischer, J., & Herrmann-Lingen, C. (2004). Evaluation of the German Type D Scale (DS14) and prevalence of the Type D personality pattern in cardiological and psychosomatic patients and healthy subjects. *Psychotherapie, Psychosomatik, Medizinische Psychologie*, *54*(11), 413–422.
- Grigoleit, J.-S., Kullmann, J. S., Wolf, O. T., Hammes, F., Wegner, A., Jablonowski, S., Engler, H., Gizewski, E., Oberbeck, R., & Schedlowski, M. (2011). Dose-dependent effects of endotoxin on neurobehavioral functions in humans. *PLoS One*, *6*(12), e28330.
- Grinevich, V., Ma, X. M., Herman, J. P., Jezova, D., Akmayev, I., & Aguilera, G. (2001). Effect of repeated lipopolysaccharide administration on tissue cytokine expression and hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in rats. *Journal of neuroendocrinology*, *13*(8), 711–723.
- Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, *23*(1), 56.
- Hamilton, M. A. X. (1967). Development of a rating scale for primary depressive illness. *British journal of social and clinical psychology*, *6*(4), 278–296.
- Hanefeld, M., Schaper, F., & Ceriello, A. (2007). Geschichte und Definition (en) des metabolischen Syndroms. *Der Internist*, *48*(2), 117-125.
- Hannestad, J., DellaGioia, N., & Bloch, M. (2011). The effect of antidepressant medication treatment on serum levels of inflammatory cytokines: A meta-analysis. *Neuropsychopharmacology*, *36*(12), 2452.
- Hansson, G. K. (2005). Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *New England Journal of Medicine*, *352*(16), 1685–1695.

- Harrison, N. A., Brydon, L., Walker, C., Gray, M. A., Steptoe, A., & Critchley, H. D. (2009). Inflammation causes mood changes through alterations in subgenual cingulate activity and mesolimbic connectivity. *Biological psychiatry*, *66*(5), 407–414.
- Harry, G. J., & Kraft, A. D. (2012). Microglia in the developing brain: A potential target with lifetime effects. *Neurotoxicology*, *33*(2), 191–206.
- Hauner, H., Buchholz, G., Hamann, A., Husemann, B., Koletzko, B., Liebermeister, H., Wabitsch, M., Westenhöfer, J., Wirth, A., & Wolfram, G. (2007). Adipositas und Diabetes mellitus. *Diabetologie und Stoffwechsel*, *2*(S 2), 178-183.
- Hausteiner, C., Klupsch, D., Emeny, R., Baumert, J., Ladwig, K.-H., & Investigators, K. (2010). Clustering of negative affectivity and social inhibition in the community: Prevalence of type D personality as a cardiovascular risk marker. *Psychosomatic Medicine*, *72*(2), 163–171.
- Hautzinger, M., de Jong-Meyer, R., Treiber, R., & Rudolf, G. A. (1996). Wirksamkeit Kognitiver Verhaltenstherapie, Pharmakotherapie und deren Kombination bei nicht-endogenen, unipolaren Depressionen. *Zeitschrift für Klinische Psychologie*.
- Herrmann, C., Buss, U., & Snaith, R. P. (1995). HADS-D hospital anxiety and depression scale–Deutsche version. *Bern: Huber*.
- Herrmann-Lingen, C., Beutel, M. E., Bosbach, A., Deter, H.-C., Fritzsche, K., Hellmich, M., Jordan, J., Jünger, J., Ladwig, K.-H., & Michal, M. (2016). A stepwise psychotherapy intervention for reducing risk in coronary artery disease (SPIRR-CAD): Results of an observer-blinded, multicenter, randomized trial in depressed patients with coronary artery disease. *Psychosomatic Medicine*, *78*(6), 704–715.
- Herrmann-Lingen, C., Binder, L., Wetzel, D., Yücel, I., Lüers, C., Pouwels, C., Kochen, M. M., & Pieske, B. (2005). Psychosoziale und biologische Determinanten vitaler Erschöpfung bei Patienten mit Risikofaktoren für eine Herzinsuffizienz (HI)–Baseline-Ergebnisse der MedViP-Studie. *Psychotherapie, Psychosomatik, Medizinische Psychologie*, *55*(02), S\_032.
- Howren, M. B., Lamkin, D. M., & Suls, J. (2009). Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: A meta-analysis. *Psychosomatic Medicine*, *71*(2), 171–186.
- Ikonomidis, I., Andreotti, F., Economou, E., Stefanadis, C., Toutouzas, P., & Nihoyannopoulos, P. (1999). Increased proinflammatory cytokines in patients with chronic stable angina and their reduction by aspirin. *circulation*, *100*(8), 793–798.
- Ikonomidis, I., Stamatelopoulos, K., Lekakis, J., Vamvakou, G. D., & Kremastinos, D. T. (2008). Inflammatory and non-invasive vascular markers: The multimarker approach for risk stratification in coronary artery disease. *Atherosclerosis*, *199*(1), 3–11.
- Israel, C. W., & Lee-Barkey, Y. H. (2016). Plötzlicher Herztod bei Diabetes mellitus. *Herz*, *41*(3), 193–200.
- Jain, S., Mills, P. J., Känel, R. v., Hong, S., & Dimsdale, J. E. (2007). Effects of perceived stress and uplifts on inflammation and coagulability. *Psychophysiology*, *44*(1), 154–160.

- Jonas, B. S., Franks, P., & Ingram, D. D. (1997). Are symptoms of anxiety and depression risk factors for hypertension? Longitudinal evidence from the National Health and Nutrition Examination Survey I Epidemiologic Follow-up Study. *Archives of family medicine*, 6(1), 43.
- Karakas, M., & Koenig, W. (2009). CRP in cardiovascular disease. *Herz*, 34(8), 607–613.
- Keller, M. B., McCullough, J. P., Klein, D. N., Arnow, B., Dunner, D. L., Gelenberg, A. J., Markowitz, J. C., Nemeroff, C. B., Russell, J. M., & Thase, M. E. (2000). A comparison of nefazodone, the cognitive behavioral-analysis system of psychotherapy, and their combination for the treatment of chronic depression. *New England Journal of Medicine*, 342(20), 1462-1470.
- Khot, U. N., Khot, M. B., Bajzer, C. T., Sapp, S. K., Ohman, E. M., Brener, S. J., Ellis, S. G., Lincoff, A. M., & Topol, E. J. (2003). Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *Jama*, 290(7), 898–904.
- Kirsch, I. (2016). Der Placeboeffekt in der antidepressiven Behandlung. *Verhaltenstherapie*, 26(1), 55-61.
- Kop, W. J. (1999). Chronic and acute psychological risk factors for clinical manifestations of coronary artery disease. *Psychosomatic Medicine*, 61(4), 476–487.
- Kop, W. J., & Ader, D. N. (2001). Assessment and treatment of depression in coronary artery disease patients. *Italian heart journal: official journal of the Italian Federation of Cardiology*, 2(12), 890–894.
- Koszycki, D., Lafontaine, S., Frasere-Smith, N., Swenson, R., & Lespérance, F. (2004). An open-label trial of interpersonal psychotherapy in depressed patients with coronary disease. *Psychosomatics*, 45(4), 319-324.
- Krollner, B., & Krollner, D. M. (2020). ICD-10-GM-2020, F32.-Depressive Episode (Internetquelle). Retrieved from <https://www.icd-code.de/suche/icd/code/F32.-.html?sp=Sdepression> on 27.03.2020.
- Ladwig, K.-H., Lederbogen, F., Albus, C., Angermann, C., Borggrefe, M., Fischer, D., Fritzsche, K., Haass, M., Jordan, J., & Jünger, J. (2013). Positionspapier zur Bedeutung psychosozialer Faktoren in der Kardiologie Position paper on the significance of psychosocial factors in cardiology. *Der Kardiologe*, 7(1), 7–27.
- Ladwig, K. H., Emeny, R. T., Häfner, S., & Lacruz, M. E. (2011). Depression. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz*, 54(1), 59–65.
- Lai, S., Fishman, E. K., Lai, H., Pannu, H., & Detrick, B. (2009). Serum IL-6 levels are associated with significant coronary stenosis in cardiovascularly asymptomatic inner-city black adults in the US. *Inflammation Research*, 58(1), 15–21.
- Ledur, A., Fitting, C., David, B., Hamberger, C., & Cavaillon, J.-M. (1995). Variable estimates of cytokine levels produced by commercial ELISA kits: Results using international cytokine standards. *Journal of immunological methods*, 186(2), 171–179.
- Leitlinie ICHGCP. (1997). *ICH-GCP guideline - Leitlinie zur guten klinischen Praxis*. Retrieved from <https://ichgcp.net/pdf/ich-gcp-de.pdf>

- Lespérance, F., Frasure-Smith, N., Koszycki, D., Laliberté, M.-A., van Zyl, L. T., Baker, B., Swenson, J. R., Ghatavi, K., Abramson, B. L., & Dorian, P. (2007). Effects of citalopram and interpersonal psychotherapy on depression in patients with coronary artery disease: the Canadian Cardiac Randomized Evaluation of Antidepressant and Psychotherapy Efficacy (CREATE) trial. *Jama*, *297*(4), 367-379.
- Libby, P., & Ridker, P. M. (2006). Inflammation and atherothrombosis: From population biology and bench research to clinical practice. *Journal of the American College of Cardiology*, *48*(9 Supplement), A33-A46.
- Lichtman, J. H., Bigger Jr, J. T., Blumenthal, J. A., Frasure-Smith, N., Kaufmann, P. G., Lespérance, F. o., Mark, D. B., Sheps, D. S., Taylor, C. B., & Froelicher, E. S. (2008). Depression and coronary heart disease: recommendations for screening, referral, and treatment: a science advisory from the American Heart Association Prevention Committee of the Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Psychiatric Association. *circulation*, *118*(17), 1768-1775.
- Lohninger, H. (2012). Ausreißertests - Grundregeln (Internetseite). Retrieved from [http://www.statistics4u.info/fundstat\\_germ/cc\\_outlier\\_tests\\_4sigma.html](http://www.statistics4u.info/fundstat_germ/cc_outlier_tests_4sigma.html), archived at <http://www.webcitation.org/6omwhat2w> on 03.03.2017.
- Lozano, R., Naghavi, M., Foreman, K., Lim, S., Shibuya, K., Aboyans, V., Abraham, J., Adair, T., Aggarwal, R., & Ahn, S. Y. (2012). Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The lancet*, *380*(9859), 2095–2128.
- Maes, M. (2008). The cytokine hypothesis of depression: Inflammation, oxidative & nitrosative stress (IO&NS) and leaky gut as new targets for adjunctive treatments in depression. *Neuro Endocrinol Lett*, *29*(3), 287–291.
- Maes, M., Leonard, B. E., Myint, A., Kubera, M., & Verkerk, R. (2011). The new ‘5-HT’ hypothesis of depression: Cell-mediated immune activation induces indoleamine 2, 3-dioxygenase, which leads to lower plasma tryptophan and an increased synthesis of detrimental tryptophan catabolites (TRYCATs), both of which contribute to the onset of depression. *Progress in neuro-psychopharmacology and biological psychiatry*, *35*(3), 702–721.
- Maier, W., Philipp, M., & Gerken, A. (1985). Dimensionen der Hamilton-Depressionsskala (HAMD). *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, *234*(6), 417–422.
- Martins, T. B., Anderson, J. L., Muhlestein, J. B., Horne, B. D., Carlquist, J. F., Roberts, W. L., & Hill, H. R. (2006). Risk factor analysis of plasma cytokines in patients with coronary artery disease by a multiplexed fluorescent immunoassay. *American journal of clinical pathology*, *125*(6), 906–913.
- McEvoy, J. W., Nasir, K., DeFilippis, A. P., Lima, J. A. C., Bluemke, D. A., Hundley, W. G., Barr, R. G., Budoff, M. J., Szklo, M., & Navas-Acien, A. (2015). The Relationship of Cigarette Smoking with Inflammation and Subclinical Vascular Disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, *35*(4), 1002.

- McNamara, R. K., & Lotrich, F. E. (2012). Elevated immune-inflammatory signaling in mood disorders: A new therapeutic target? *Expert review of neurotherapeutics*, *12*(9), 1143–1161.
- Michaud, M., Balardy, L., Moulis, G., Gaudin, C., Peyrot, C., Vellas, B., Cesari, M., & Nourhashemi, F. (2013). Proinflammatory cytokines, aging, and age-related diseases. *Journal of the American Medical Directors Association*, *14*(12), 877–882.
- Miller, A. H., Haroon, E., Raison, C. L., & Felger, J. C. (2013). Cytokine targets in the brain: Impact on neurotransmitters and neurocircuits. *Depression and anxiety*, *30*(4), 297–306.
- Miller, A. H., Maletic, V., & Raison, C. L. (2009). Inflammation and its discontents: The role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biological psychiatry*, *65*(9), 732–741.
- Murphy, B. E. P. (1991). Steroids and depression. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, *38*(5), 537–559.
- Myers, G. L., Rifai, N., Tracy, R. P., Roberts, W. L., Alexander, R. W., Biasucci, L. M., Catravas, J. D., Cole, T. G., Cooper, G. R., & Khan, B. V. (2004). CDC/AHA workshop on markers of inflammation and cardiovascular disease: Application to clinical and public health practice: report from the laboratory science discussion group. *circulation*, *110*(25), e545-e549.
- National Collaborating Centre for Mental Health. (2010). *Depression: the treatment and management of depression in adults (updated edition)*.
- Nicholson, A., Kuper, H., & Hemingway, H. (2006). Depression as an aetiologic and prognostic factor in coronary heart disease: A meta-analysis of 6362 events among 146 538 participants in 54 observational studies. *European heart journal*, *27*(23), 2763–2774.
- O'mahony, L., Holland, J., Jackson, J., Feighery, C., Hennessy, T. P. J., & Mealy, K. (1998). Quantitative intracellular cytokine measurement: Age-related changes in proinflammatory cytokine production. *Clinical and experimental immunology*, *113*(2), 213.
- O'Brien, S. M., Scully, P., Fitzgerald, P., Scott, L. V., & Dinan, T. G. (2007). Plasma cytokine profiles in depressed patients who fail to respond to selective serotonin reuptake inhibitor therapy. *Journal of psychiatric research*, *41*(3-4), 326–331.
- Orth-Gomer, K., Wamala, S. P., Horsten, M., Schenck-Gustafsson, K., Schneiderman, N., & Mittleman, M. A. (2000). Marital stress worsens prognosis in women with coronary heart disease: The Stockholm Female Coronary Risk Study. *Jama*, *284*(23), 3008–3014.
- Pace, T. W. W., & Miller, A. H. (2009). Cytokines and glucocorticoid receptor signaling: Relevance to major depression. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1179*(1), 86–105.
- Pariante, C. M., & Miller, A. H. (2001). Glucocorticoid receptors in major depression: Relevance to pathophysiology and treatment. *Biological psychiatry*, *49*(5), 391–404.
- Pearson, T. A., Mensah, G. A., Alexander, R. W., Anderson, J. L., Cannon, R. O., Criqui, M., Fadl, Y. Y., Fortmann, S. P., Hong, Y., & Myers, G. L. (2003). Markers of inflammation and cardiovascular disease. *circulation*, *107*(3), 499–511.

- Pedersen, S. S., Lemos, P. A., van Vooren, P. R., Liu, T. K. K., Daemen, J., Am Erdman, R., Smits, P. C., Serruys, P. W., & van Domburg, R. T. (2004). Type D personality predicts death or myocardial infarction after bare metal stent or sirolimus-eluting stent implantation: A Rapamycin-Eluting Stent Evaluated at Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) registry substudy. *Journal of the American College of Cardiology*, *44*(5), 997–1001.
- Pedersen, S. S., & Middel, B. (2001). Increased vital exhaustion among type-D patients with ischemic heart disease. *Journal of psychosomatic research*, *51*(2), 443–449.
- Penninx, B. W., Milaneschi, Y., Lamers, F., & Vogelzangs, N. (2013). Understanding the somatic consequences of depression: Biological mechanisms and the role of depression symptom profile. *BMC medicine*, *11*(1), 129.
- Perkins, K. A., Grobe, J. E., Fonte, C., & Breus, M. (1992). “Paradoxical” effects of smoking on subjective stress versus cardiovascular arousal in males and females. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *42*(2), 301–311.
- Petrescu, F., Voican, S. C., & Silosi, I. (2010). Tumor necrosis factor- $\alpha$  serum levels in healthy smokers and nonsmokers. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, *5*, 217.
- Piepoli, M. F., Hoes, A. W., Agewall, S., Albus, C., Brotons, C., Catapano, A. L., Cooney, M.-T., Corra, U., Cosyns, B., & Deaton, C. (2016). 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European heart journal*, *37*(29), 2315–2381.
- Pinderski, L. O., Hedrick, C. C., Olvera, T., Hagenbaugh, A., Territo, M., Berliner, J. A., & Fyfe, A. I. (1999). Interleukin-10 blocks atherosclerotic events in vitro and in vivo. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, *19*(12), 2847–2853.
- Ponikowski, P., Voors, A. A., Anker, S. D., Bueno, H., Cleland, J. G., Coats, A. J., Falk, V., González-Juanatey, J. R., Harjola, V. P., & Jankowska, E. A. (2016). 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European journal of heart failure*, *18*(8), 891–975.
- Poole, L., Dickens, C., & Steptoe, A. (2011). The puzzle of depression and acute coronary syndrome: reviewing the role of acute inflammation. *Journal of psychosomatic research*, *71*(2), 61–68.
- Ray, K. K., & Cannon, C. P. (2005). The potential relevance of the multiple lipid-independent (pleiotropic) effects of statins in the management of acute coronary syndromes. *Journal of the American College of Cardiology*, *46*(8), 1425–1433.
- Ridker, P. M. (2003). Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *circulation*, *107*(3), 363–369.

- Robert-Koch-Institut. (2013). Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Internetseite). Retrieved from [https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Themen/Chronische\\_Erkrankungen/HKK/HKK\\_node.html](https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Themen/Chronische_Erkrankungen/HKK/HKK_node.html) archived at <http://www.webcitation.org/6omxh1NNz> on 19.05.2016.
- Robert-Koch-Institut. (2014a). Koronare Herzkrankheit, Faktenblatt zur GEDA 2012: Ergebnisse der Studie »Gesundheit in Deutschland aktuell 2012«. Retrieved from [https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsF/Geda2012/koronare\\_herzerkrankung.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsF/Geda2012/koronare_herzerkrankung.pdf?__blob=publicationFile) archived at <http://www.webcitation.org/6on0a0lu8> on 19.05.2016.
- Robert-Koch-Institut. (2014b). Übergewicht und Adipositas (Internetseite). Retrieved from [https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Themen/Uebergewicht\\_Adipositas/Uebergewicht\\_Adipositas\\_node.html](https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Themen/Uebergewicht_Adipositas/Uebergewicht_Adipositas_node.html) archived at <http://www.webcitation.org/6omxUM3Xu> on 21.02.2017.
- Romuk, E., Skrzep-Poloczek, B., Wojciechowska, C., Tomasik, A., Birkner, E., Wodniecki, J., Gabrylewicz, B., Ochala, A., & Tendera, M. (2002). Selectin-P and interleukin-8 plasma levels in coronary heart disease patients. *European journal of clinical investigation*, 32(9), 657–661.
- Rosenblat, J. D., Cha, D. S., Mansur, R. B., & McIntyre, R. S. (2014). Inflamed moods: a review of the interactions between inflammation and mood disorders. *Progress in neuro-psychopharmacology and biological psychiatry*, 53, 23–34.
- Rosendorff, C., Lackland, D. T., Allison, M., Aronow, W. S., Black, H. R., Blumenthal, R. S., Cannon, C. P., De Lemos, J. A., Elliott, W. J., & Findeiss, L. (2016). Treatment of hypertension in patients with coronary artery disease. A case-based summary of the 2015 AHA/ACC/ASH Scientific Statement. *The American journal of medicine*, 129(4), 372-378.
- Rosengren, A., Hawken, S., Ôunpuu, S., Sliwa, K., Zubaid, M., Almahmeed, W. A., Blackett, K. N., Sitthi-amorn, C., Sato, H., & Yusuf, S. (2004). Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11 119 cases and 13 648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *The lancet*, 364(9438), 953–962.
- Ross, R. (1999). Atherosclerosis—an inflammatory disease. *New England Journal of Medicine*, 340(2), 115–126.
- Rozanski, A., Blumenthal, J. A., Davidson, K. W., Saab, P. G., & Kubzansky, L. (2005). The epidemiology, pathophysiology, and management of psychosocial risk factors in cardiac practice: the emerging field of behavioral cardiology. *Journal of the American College of Cardiology*, 45(5), 637–651.
- Rydén, L., Standl, E., Bartnik, M., Van den Berghe, G., Betteridge, J., De Boer, M.-J., Cosentino, F., Jönsson, B., Laakso, M., & Malmberg, K. (2007). Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary: The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European heart journal*, 28(1), 88-136.

- Saely, C. H., Drexel, H., Sourij, H., Aczel, S., Jahnel, H., Zweiker, R., Langer, P., Marte, T., Hoefle, G., & Benzer, W. (2008). Key role of postchallenge hyperglycemia for the presence and extent of coronary atherosclerosis: an angiographic study. *Atherosclerosis*, *199*(2), 317–322.
- Safranow, K., Dziedziczko, V., Rzeuski, R., Czyżycka, E., Wojtarowicz, A., Bińczak-Kuleta, A., Jakubowska, K., Olszewska, M., Ciechanowicz, A., & Kornacewicz-Jach, Z. (2009). Plasma concentrations of TNF- $\alpha$  and its soluble receptors sTNFR1 and sTNFR2 in patients with coronary artery disease. *Tissue Antigens*, *74*(5), 386–392.
- Scalarum, C. I. P. (2005). Internationale Skalen für Psychiatrie. 5. vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. *Göttingen: Hogrefe*.
- Schnall, P. L., Landsbergis, P. A., & Baker, D. (1994). Job strain and cardiovascular disease. *Annual review of public health*, *15*(1), 381–411.
- Segerstrom, S. C., & Miller, G. E. (2004). Psychological stress and the human immune system: a meta-analytic study of 30 years of inquiry. *Psychological bulletin*, *130*(4), 601.
- Shahid, A., Wilkinson, K., Marcu, S., & Shapiro, C. M. (2011). Maastricht Vital Exhaustion Questionnaire (MQ). In *STOP, THAT and One Hundred Other Sleep Scales* (pp. 215–217): Springer.
- Shiels, M. S., Katki, H. A., Freedman, N. D., Purdue, M. P., Wentzensen, N., Trabert, B., Kitahara, C. M., Furr, M., Li, Y., & Kemp, T. J. (2014). Cigarette smoking and variations in systemic immune and inflammation markers. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, *106*(11).
- Shin, J. Y., Suls, J., & Martin, R. (2008). Are cholesterol and depression inversely related? A meta-analysis of the association between two cardiac risk factors. *Annals of Behavioral Medicine*, *36*(1), 33–43.
- Siemens Healthcare Diagnostics. (2008a, 02.05.2008). *Manual „Immolute/Immolute1000 CRP (PILKCRP-3)“*. Eschborn.
- Siemens Healthcare Diagnostics. (2008b, 01.07.2008). *Manual „Immolute/Immolute1000 IL-6 (PILK6P-17)“*. Eschborn.
- Siemens Healthcare Diagnostics. (2008c, 01.07.2008). *Manual „Immolute/Immolute1000 IL-10 (PILKXP-12)“*. Eschborn.
- Siemens Healthcare Diagnostics. (2008d, 01.07.2008). *Manual „Immolute/Immolute1000 TNF $\alpha$  (PILKNF-11)“*. Eschborn.
- Siemens Healthcare Diagnostics. (2010, 16.06.2010). *Manual „Immolute/Immolute1000 IL-8 (PILK8P-17)“*. Eschborn.
- Siemens Healthineers. IMMULITE 1000 Immunoassay-System (Internetseite). Retrieved from <https://www.healthcare.siemens.de/immunoassay/systems/immulite-1000-immunoassay-system> archived at <http://www.webcitation.org/6omx1FPrk> on

- Siemens Healthineers. (2016). Referenzwert - Kompendium IMMULITE - Version 2.5 Retrieved from [https://static.healthcare.siemens.com/siemens\\_hwem-hwem\\_sxxa\\_websites-context-root/wcm/idc/groups/public/@de/@lab/documents/download/mda2/ndk5/~edisp/ld-de-referenzwert-sammlung-ver2.6-03521390.pdf](https://static.healthcare.siemens.com/siemens_hwem-hwem_sxxa_websites-context-root/wcm/idc/groups/public/@de/@lab/documents/download/mda2/ndk5/~edisp/ld-de-referenzwert-sammlung-ver2.6-03521390.pdf) archived at <http://www.webcitation.org/6omxzgRDb> on 05.03.2017.
- Simon, N. M., McNamara, K., Chow, C. W., Maser, R. S., Papakostas, G. I., Pollack, M. H., Nierenberg, A. A., Fava, M., & Wong, K.-K. (2008). A detailed examination of cytokine abnormalities in Major Depressive Disorder. *European Neuropsychopharmacology*, *18*(3), 230–233.
- Sparrenberger, F., Cichelero, F. T., Ascoli, A., Fonseca, F. P., Weiss, G., Berwanger, O., Fuchs, S. C., Moreira, L. B., & Fuchs, F. D. (2009). Does psychosocial stress cause hypertension? A systematic review of observational studies. *Journal of human hypertension*, *23*(1), 12.
- Spranger, J., Kroke, A., Möhlig, M., Hoffmann, K., Bergmann, M. M., Ristow, M., Boeing, H., & Pfeiffer, A. F. H. (2003). Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes: results of the prospective population-based European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study. *Diabetes*, *52*(3), 812–817.
- Stephens, A., Hamer, M., & Chida, Y. (2007). The effects of acute psychological stress on circulating inflammatory factors in humans: a review and meta-analysis. *Brain, behavior, and immunity*, *21*(7), 901–912.
- Stertz, L., Magalhães, P. V. S., & Kapczinski, F. (2013). Is bipolar disorder an inflammatory condition? The relevance of microglial activation. *Current opinion in psychiatry*, *26*(1), 19–26.
- Ströhle, A. (2003). Die Neuroendokrinologie von Stress und die Pathophysiologie und Therapie von Depression und Angst. *Der Nervenarzt*, *74*(3), 279–292.
- Stulnig, T. (2016). Inflammation, Atherosklerose & neue Therapieansätze. *Journal für Ernährungsmedizin*, *17*(3), 12–15.
- Stumpf, C., Lehner, C., Yilmaz, A., Daniel, W. G., & Garlachs, C. D. (2003). Decrease of serum levels of the anti-inflammatory cytokine interleukin-10 in patients with advanced chronic heart failure. *Clinical science*, *105*(1), 45–50.
- Talarowska, M., Szemraj, J., & Gałeczki, P. (2016). The role of interleukin genes in the course of depression. *Open Medicine*, *11*(1), 41–48.
- Terkeltaub, R. A. (1999). IL-10: an “immunologic scalpel” for atherosclerosis? In: American Heart Association, Inc.
- Testa, M., Yeh, M., Lee, P., BERMAN, J. W., LEJEMTEL, T. H., FANELLI, R., & LOPERFIDO, F. (1996). Circulating levels of cytokines and their endogenous modulators in patients with mild to severe congestive heart failure due to coronary artery disease or hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*, *28*(4), 964–971.
- Torre-Amione, G., Kapadia, S., Benedict, C., Oral, H., Young, J. B., & Mann, D. L. (1996). Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Journal of the American College of Cardiology*, *27*(5), 1201–1206.

- Tzoulaki, I., Murray, G. D., Lee, A. J., Rumley, A., Lowe, G. D., & Fowkes, F. G. R. (2005). C-reactive protein, interleukin-6, and soluble adhesion molecules as predictors of progressive peripheral atherosclerosis in the general population: Edinburgh Artery Study. *circulation*, *112*(7), 976-983.
- Udina, M., Castellví, P., Moreno-España, J., Navinés, R., Valdés, M., Forns, X., Langohr, K., Solà, R., Vieta, E., & Martín-Santos, R. (2012). Interferon-induced depression in chronic hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. In.
- Ulvik, B., Wentzel-Larsen, T., Hanestad, B. R., Omenaas, E., & Nygård, O. K. (2006). Relationship between provider-based measures of physical function and self-reported health-related quality of life in patients admitted for elective coronary angiography. *Heart & Lung: The Journal of Acute and Critical Care*, *35*(2), 90–100.
- Valkanova, V., Ebmeier, K. P., & Allan, C. L. (2013). CRP, IL-6 and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Journal of affective disorders*, *150*(3), 736–744.
- von Känel, R. (2014). Neues aus der Psychokardiologie: Depression und koronare Herzkrankheit. *Praxis*, *103*, 85-93.
- Voorhees, J. L., Tarr, A. J., Wohleb, E. S., Godbout, J. P., Mo, X., Sheridan, J. F., Eubank, T. D., & Marsh, C. B. (2013). Prolonged restraint stress increases IL-6, reduces IL-10, and causes persistent depressive-like behavior that is reversed by recombinant IL-10. *PLoS One*, *8*(3), e58488.
- Wang, J., & Dunn, A. J. (1998). Mouse interleukin-6 stimulates the HPA axis and increases brain tryptophan and serotonin metabolism. *Neurochemistry international*, *33*(2), 143–154.
- Wang, X., Bao, W., Liu, J., OuYang, Y.-Y., Wang, D., Rong, S., Xiao, X., Shan, Z.-L., Zhang, Y., & Yao, P. (2013). Inflammatory markers and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes care*, *36*(1), 166–175.
- Wenzel, U., & Wolf, G. (2005). Blutdruckunabhängige Wirkungen von Antihypertensiva. *Der Internist*, *46*(5), 548–556.
- Whooley, M. A., & Wong, J. M. (2013). Depression and cardiovascular disorders. *Annual review of clinical psychology*, *9*, 327–354.
- Williams, L., O'Connor, R. C., Howard, S., Hughes, B. M., Johnston, D. W., Hay, J. L., O'Connor, D. B., Lewis, C. A., Ferguson, E., & Sheehy, N. (2008). Type-D personality mechanisms of effect: the role of health-related behavior and social support. *Journal of psychosomatic research*, *64*(1), 63–69.
- Win, S., Parakh, K., Eze-Nliam, C. M., Gottdiener, J. S., Kop, W. J., & Ziegelstein, R. C. (2011). Depressive symptoms, physical inactivity and risk of cardiovascular mortality in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Heart*, *97*(6), 500–505.
- Wittchen, H.-U., & Hoyer, J. (2011). *Klinische Psychologie & Psychotherapie* (Vol. 1131): Springer.
- Wittchen, H.-U., Jacobi, F., Klose, M., & Ryl, L. (2010). Themenheft 51" Depressive Erkrankungen".
- World Health Organization. (2017a). BMI classification. Retrieved from [http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro\\_3.html](http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html) archived at <http://www.webcitation.org/6omuc5CxU> on 07.03.2017.

- World Health Organization. (2017b). Fact sheets „Depression“. Retrieved from <http://www.portal.pmnch.org/mediacentre/factsheets/fs369/en/#> archived at <http://www.webcitation.org/6omvayI5M> on 07.03.2017.
- Wright, C. E., Strike, P. C., Brydon, L., & Steptoe, A. (2005). Acute inflammation and negative mood: mediation by cytokine activation. *Brain, behavior, and immunity*, 19(4), 345–350.
- Wykretowicz, A., Furmaniuk, J., Smielecki, J., Deskur-Smielecka, E., Szczepanik, A., Banaszak, A., & Wysocki, H. (2004). The oxygen stress index and levels of circulating interleukin-10 and interleukin-6 in patients with chronic heart failure. *International journal of cardiology*, 94(2-3), 283–287.
- Yeh, E. T. H., & Willerson, J. T. (2003). Coming of age of C-reactive protein: using inflammation markers in cardiology. *circulation*, 107(3), 370–371.
- Zhang, J.-j., Terreni, L., Simoni, M. G. d., & Dunn, A. J. (2001). Peripheral interleukin-6 administration increases extracellular concentrations of serotonin and the evoked release of serotonin in the rat striatum. *Neurochemistry international*, 38(4), 303–308.
- Zigmond, A. S., & Snaith, R. P. (1983). The hospital anxiety and depression scale. *Acta psychiatrica scandinavica*, 67(6), 361–370.
- Zylka-Menhorn, V. (2004). Euroäischer Kardiologenkongress: Viele Herzinfarktpatienten sind unerkannte Diabetiker. *Dtsch Arztebl International*, 101(37), 2440-. Retrieved from <https://www.aerzteblatt.de/int/article.asp?id=43292>

## 8. Abbildungsverzeichnis

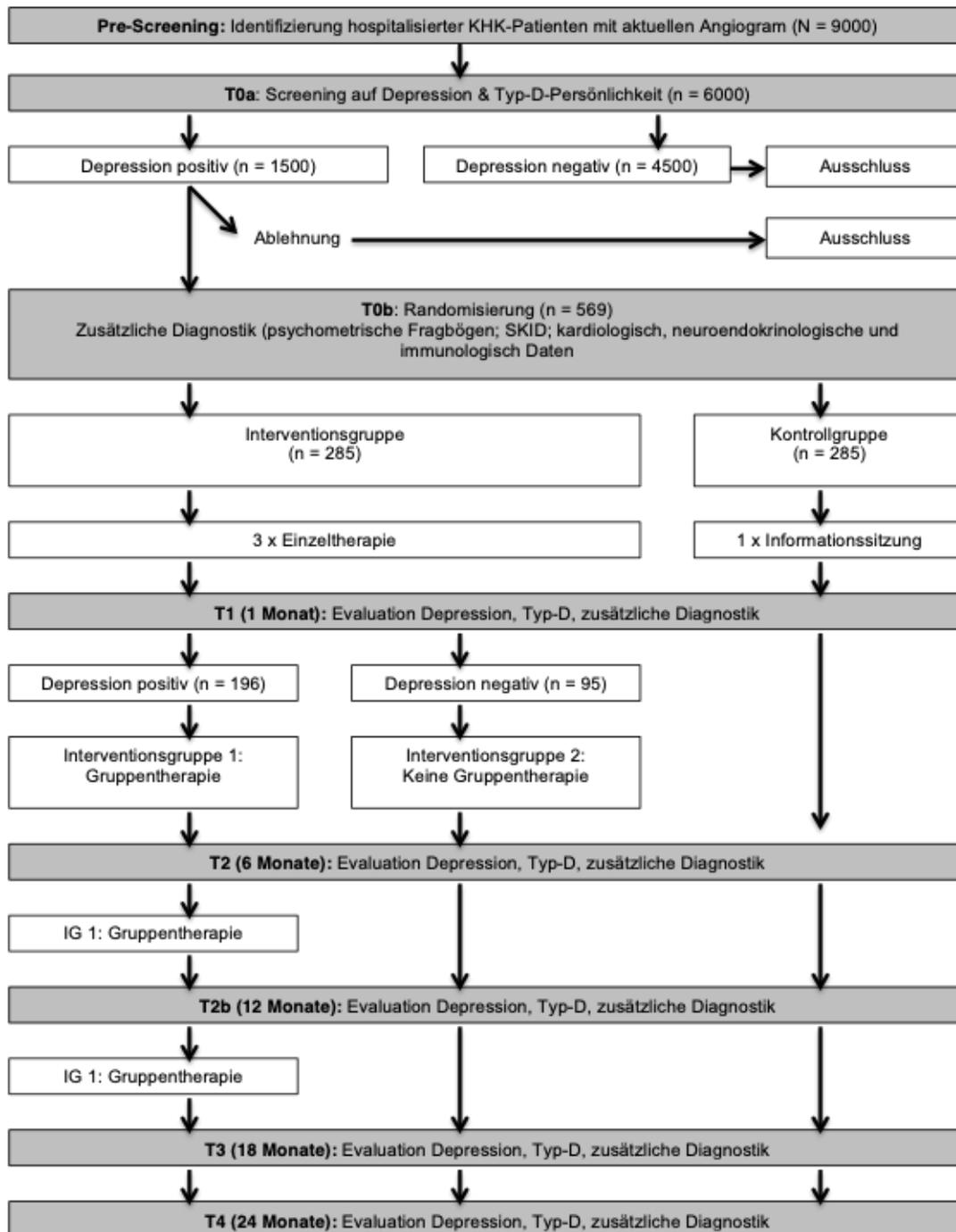
Abbildung 1: Das Konzept der „Psycho-Kardio-Immunologie“ im Dreiachsenmodell ..	9
Abbildung 2: Studiendesign .....	41
Abbildung 3: Vierstufige Verteilung des „inflammatorischen Belastungsscores“ zum Baseline-Zeitpunkt (T0b) (Relative Häufigkeiten).....	57
Abbildung 4: TNF $\alpha$ dichotomisiert nach Altersgruppen (Relative Häufigkeiten).....	60
Abbildung 5: „Inflammatorischer Belastungsscore“ nach Altersgruppen (Relative Häufigkeiten) .....	60
Abbildung 6: „Inflammatorischer Belastungsscore“ in Abhängigkeit von der Depressionsschwere (Relative Häufigkeiten).....	62
Abbildung 7: TNF $\alpha$ dichotomisiert nach NYHA-Stadium (Relative Häufigkeiten) .....	66
Abbildung 8: hsCRP dichotomisiert nach NYHA-Stadium (Relative Häufigkeiten) ....	67
Abbildung 9: „Inflammatorischer Belastungsscore“ nach NYHA-Stadium (Relative Häufigkeiten) .....	67
Abbildung 10: TNF $\alpha$ dichotomisiert nach Raucherstatus (Relative Häufigkeiten) .....	70
Abbildung 11: IL-6 dichotomisiert nach Vorliegen eines Diabetes mellitus (Relative Häufigkeiten) .....	72
Abbildung 12: IL-8 dichotomisiert nach Vorliegen eines Diabetes mellitus (Relative Häufigkeiten) .....	73
Abbildung 13: TNF $\alpha$ dichotomisiert nach Vorliegen eines Diabetes mellitus (Relative Häufigkeiten) .....	73
Abbildung 14: hsCRP dichotomisiert nach Vorliegen eines Diabetes mellitus (Relative Häufigkeiten) .....	73
Abbildung 15: „Inflammatorischer Belastungsscore“ nach Vorliegen eines Diabetes mellitus (Relative Häufigkeiten) .....	74
Abbildung 16: IL-6 dichotomisiert nach dem BMI (Relative Häufigkeiten) .....	75
Abbildung 17: TNF $\alpha$ dichotomisiert nach dem BMI (Relative Häufigkeiten) .....	76
Abbildung 18: hsCRP dichotomisiert nach dem BMI (Relative Häufigkeiten) .....	76
Abbildung 19: „Inflammatorischer Belastungsscore“ nach dem BMI (Relative Häufigkeiten) .....	76

## 9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht zur in-vitro Diagnostik der IMMULITE Systeme der Firma Siemens mit parameterspezifischen Informationen.....	47
Tabelle 2: Parameterspezifische Nachweisgrenzen, auffällige Werte und obere Ausreißergrenzen.....	48
Tabelle 3: Demografische Charakteristika zum Baseline-Zeitpunkt (T0b).....	54
Tabelle 4: Psychopathologische Charakteristika zum Baseline-Zeitpunkt (T0b) .....	55
Tabelle 5: Klinische Charakteristika zum Baseline-Zeitpunkt (T0b).....	56
Tabelle 6: Verteilung der Inflammationsvariablen zum Baseline-Zeitpunkt (T0b) .....	56
Tabelle 7: Kategoriale Verteilung der Inflammationsvariablen zum Baseline-Zeitpunkt (T0b) .....	57
Tabelle 8: Geschlechtseffekte der dichotomisierten Inflammationsvariablen und des „inflammatorischen Belastungsscores“ .....	58
Tabelle 9: Alterseffekte der dichotomisierten Inflammationsvariablen und des „inflammatorischen Belastungsscores“ .....	59
Tabelle 10: Verteilung der dichotomisierten Inflammationsvariablen und des „inflammatorischen Belastungsscores“ in Abhängigkeit von der Depressionsschwere nach Hamilton .....	62
Tabelle 11: Verteilung der dichotomisierten Inflammationsvariablen und des „inflammatorischen Belastungsscores“ in Abhängigkeit vom Vorliegen einer vitalen Erschöpfung .....	63
Tabelle 12: Verteilung der dichotomisierten Inflammationsvariablen und des „inflammatorischen Belastungsscores“ in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Typ-D-Persönlichkeit .....	64
Tabelle 13: Verteilung der dichotomisierten Inflammationsvariablen und des „inflammatorischen Belastungsscores“ nach NYHA-Klassifikation .....	66
Tabelle 14: Verteilung der dichotomisierten Inflammationsvariablen und des „inflammatorischen Belastungsscores“ auf das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie/ die Einnahme einer antihypertensiven Medikation .....	68
Tabelle 15: Verteilung der dichotomisierten Inflammationsvariablen und des „inflammatorischen Belastungsscores“ auf das Vorliegen einer Hyperlipidämie/ die Einnahme einer lipidsenkenden Medikation .....	69
Tabelle 16: Verteilung der dichotomisierten Inflammationsvariablen und des „inflammatorischen Belastungsscores“ abhängig vom Raucherstatus .....	70
Tabelle 17: Verteilung der dichotomisierten Inflammationsvariablen und des „inflammatorischen Belastungsscores“ auf das Vorliegen eines Diabetes mellitus .....	72
Tabelle 18: Verteilung der dichotomisierten Inflammationsvariablen und des „inflammatorischen Belastungsscores“ auf das Vorliegen einer Adipositas.....	75

# 10. Anhang

## 10.1 Flussdiagramm zum Studienablauf der SPIRR-CAD-Studie



## 10.2 Druckversion des HADS

SPIRR-CAD	Teil D HADS			PF-B11 Pat-Fbg
<p>Bitte beantworten Sie jede der folgenden Fragen so, wie es für Sie persönlich <b>in der letzten Woche</b> am ehesten zutraf. Machen Sie bitte nur <b>ein Kreuz</b> pro Frage und lassen Sie bitte keine Frage aus! Überlegen Sie bitte nicht lange, sondern wählen Sie die Antwort aus, die Ihnen auf Anhieb am zutreffendsten erscheint!</p>				
<p><b>1. Ich fühle mich angespannt oder überreizt</b></p> <p>1 meist                      2 oft                      3 von Zeit zu Zeit / gelegentlich                      4 überhaupt nicht</p>				
<p><b>2. Ich kann mich heute noch so freuen wie früher</b></p> <p>1 ganz genau so                      2 nicht ganz so sehr                      3 nur noch wenig                      4 kaum oder gar nicht</p>				
<p><b>3. Mich überkommt eine ängstliche Vorahnung, dass etwas Schreckliches passieren könnte</b></p> <p>1 ja, sehr stark                      2 ja, aber nicht allzu stark                      3 etwas, aber es macht mir keine Sorgen                      4 überhaupt nicht</p>				
<p><b>4. Ich kann lachen und die lustige Seite der Dinge sehen</b></p> <p>1 ja, so viel wie immer                      2 nicht mehr ganz so viel                      3 inzwischen viel weniger                      4 überhaupt nicht</p>				
<p><b>5. Mir gehen beunruhigende Gedanken durch den Kopf</b></p> <p>1 einen Großteil der Zeit                      2 verhältnismäßig oft                      3 von Zeit zu Zeit, aber nicht allzu oft                      4 nur gelegentlich / nie</p>				
<p><b>6. Ich fühle mich glücklich</b></p> <p>1 überhaupt nicht                      2 selten                      3 manchmal                      4 meistens</p>				
<p><b>7. Ich kann behaglich dasitzen und mich entspannen</b></p> <p>1 ja, natürlich                      2 gewöhnlich schon                      3 nicht oft                      4 überhaupt nicht</p>				
<p><b>8. Ich fühle mich in meinen Aktivitäten gebremst</b></p> <p>1 fast immer                      2 sehr oft                      3 manchmal                      4 überhaupt nicht</p>				
<p><b>9. Ich habe manchmal ein ängstliches Gefühl in der Magengegend</b></p> <p>1 überhaupt nicht                      2 gelegentlich                      3 ziemlich oft                      4 sehr oft</p>				
<p><b>10. Ich habe das Interesse an meiner äußeren Erscheinung verloren</b></p> <p>1 ja, stimmt genau                      2 ich kümmere mich nicht so sehr darum, wie ich sollte                      3 möglicherweise kümmere ich mich zu wenig darum                      4 ich kümmere mich soviel darum wie immer</p>				
<p><b>11. Ich fühle mich rastlos, muss immer in Bewegung sein</b></p> <p>1 ja, tatsächlich sehr                      2 ziemlich                      3 nicht sehr                      4 überhaupt nicht</p>				
<p><b>12. Ich blicke mit Freude in die Zukunft</b></p> <p>1 ja, sehr                      2 eher weniger als früher                      3 viel weniger als früher                      4 kaum bis gar nicht</p>				
<p><b>13. Mich überkommt plötzlich ein panikartiger Zustand</b></p> <p>1 ja, tatsächlich sehr oft                      2 ziemlich oft                      3 nicht sehr oft                      4 überhaupt nicht</p>				
<p><b>14. Ich kann mich an einem guten Buch, einer Radio- oder Fernsehsendung freuen</b></p> <p>1 oft                      2 manchmal                      3 eher selten                      4 sehr selten</p>				

## 10.3 Druckversion des HAMD

<b>SPIRR-CAD - HAMD S. 1</b>		<b>Hamilton Depression Scale</b>	
<p><b>1. Depressive Stimmung</b> (Gefühl der Traurigkeit, Hoffnungslosigkeit, Hilflosigkeit, Wertlosigkeit)</p> <p>Keine 0</p> <p>Nur auf Befragen geäußert 1</p> <p>Vom Patienten spontan geäußert 2</p> <p>Aus dem Verhalten zu erkennen (z. B. Gesichtsausdruck, Körperhaltung, Stimme, Neigung zum Weinen) 3</p> <p>Patient drückt <b>FAST AUSSCHLIESSLICH</b> diese Gefühlszustände in seiner verbalen und nicht verbalen Kommunikation aus 4</p>	<p><b>7. Arbeit und sonstige Tätigkeiten</b></p> <p>Keine Beeinträchtigung 0</p> <p>Hält sich für leistungsfähig, erschöpft oder Schlapp bei seinen Tätigkeiten (Arbeit oder Hobbys) oder fühlt sich entsprechend 1</p> <p>Verlust des Interesses an seinen Tätigkeiten (Arbeit und Hobbys) muss sich dazu zwingen. Sagt das selbst oder lässt es durch Lustlosigkeit, Entscheidungslosigkeit und sprunghafte Entscheidungsänderungen erkennen. 2</p> <p>Wendet weniger Zeit für seine Tätigkeiten auf oder leistet weniger. Bei stationärer Behandlung Ziffer 3 ankreuzen, wenn der Patient weniger als 3 Stunden an Tätigkeiten teilnimmt. Ausgenommen Hausarbeiten auf der Station. 3</p> <p>Hat wegen der jetzigen Krankheit mit der Arbeit aufgehört. Bei stationärer Behandlung ist Ziffer 4 anzukreuzen, falls der Patient an keinen Tätigkeiten teilnimmt, mit Ausnahme der Hausarbeit auf der Station, oder wenn der Patient die Hausarbeit nur unter Mithilfe leisten kann. 4</p>		
<p><b>2. Schuldgefühle</b></p> <p>Keine 0</p> <p>Selbstvorwürfe, glaubt Mitmenschen Enttäuscht zu haben 1</p> <p>Schuldgefühle oder Grübeln über frühere Fehler und Sünden 2</p> <p>Jetzige Krankheit wird als Strafe gewertet, Versündigungswahn 3</p> <p>Anklagende oder bedrohende akustische oder optische Halluzinationen 4</p>	<p><b>8. Depressive Hemmung</b> (Verlangsamung von Denken und Sprache; Konzentrationsschwäche, reduzierte Motorik)</p> <p>Sprache und Denken normal 0</p> <p>Geringe Verlangsamung bei der Exploration 1</p> <p>Deutliche Verlangsamung bei der Exploration 2</p> <p>Exploration schwierig 3</p> <p>Ausgeprägter Stupor 4</p>		
<p><b>3. Suizid</b></p> <p>Keiner 0</p> <p>Lebensüberdross 1</p> <p>Todeswunsch, denkt an den eigenen Tod 2</p> <p>Suizidgedanken oder entsprechendes Verhalten 3</p> <p>Suizidversuche (jeder ernste Versuch <math>\triangleq</math> 4) 4</p>	<p><b>9. Erregung</b></p> <p>Keine 0</p> <p>Zappeligkeit 1</p> <p>Spielen mit den Fingern, Haaren usw. 2</p> <p>Hin- und herlaufen, nicht still sitzen können 3</p> <p>Händeringen, Nägelbeißen, Haareraufen, Lippenbeißen usw. 4</p>		
<p><b>4. Einschlafstörungen</b></p> <p>Keine 0</p> <p>Gelegentliche Einschlafstörung (mehr als ½ Stunde) 1</p> <p>Regelmäßige Einschlafstörung 2</p>	<p><b>10. Angst – psychisch</b></p> <p>Keine Schwierigkeit 0</p> <p>Subjektive Spannung und Reizbarkeit 1</p> <p>Sorgt sich um Nichtigkeiten 2</p> <p>Besorgte Grundhaltung, die sich im Gesichtsausdruck und in der Sprechweise äußert 3</p> <p>Ängste werden spontan vorgebracht 4</p>		
<p><b>5. Durchschlafstörungen</b></p> <p>Keine 0</p> <p>Patient klagt über unruhigen oder gestörten Schlaf 1</p> <p>Nächtliches Aufwachen bzw. Aufstehen (falls nicht zur Harn- oder Stuhlentleerung) 2</p>			
<p><b>6. Schlafstörungen am Morgen</b></p> <p>Keine 0</p> <p>Vorzeitiges Erwachen aber nochmaliges Einschlafen 1</p> <p>Vorzeitiges Erwachen ohne nochmaliges Einschlafen 2</p>			

<p><b>11. Angst – somatisch</b>  <b>körperliche Begleiterscheinungen der Angst wie:</b>                      Gastrointestinale (Mundtrockenheit, Winde, Verdauungsstörungen, Durchfall, Krämpfe, Aufstoßen) – Kardiovaskuläre (Herzklopfen, Kopfschmerzen) – Respiratorische (Hyperventilation, Seufzen) – Pollakisurie – Schwitzen</p> <p>Keine 0                      Geringe 1                      Mäßige 2                      Starke 3                      Extreme (Patient ist handlungsunfähig) 4</p>	<p>b. Nach wöchentlichem Wiegen in der Klinik, wenn Gewichtsverlust</p> <p>weniger als 0,5 kg/Woche 0                      mehr als 0,5 kg/Woche 1                      mehr als 1 kg/Woche 2</p>
<p><b>12. Körperliche Symptome – gastrointestinale</b></p> <p>Keine 0                      Appetitmangel, isst aber ohne Zuspruch, Schweregefühle im Abdomen 1                      Muss zum Essen angehalten werden. 2                      Verlangt oder benötigt Abführmittel oder andere Magen-/Darmpräparate</p>	<p><b>17. Krankheitseinsicht</b></p> <p>Patient erkennt, dass er depressiv und krank ist 0                      Räumt Krankheit ein, führt sie aber auf schlechte Ernährung, Klima, Überarbeitung, Virus, Ruhebedürfnis etc. zurück 1                      Leugnet Krankheit ab 2</p> <p><b>18. Tagesschwankungen</b></p> <p>a. Geben Sie an, ob die Symptome schlimmer am Morgen oder am Abend sind. Sofern KEINE Tagesschwankungen auftreten, ist 0 (≙ keine Tagesschwankungen) ankreuzen</p> <p>Keine Tagesschwankungen 0                      Symptome schlimmer am Morgen 1                      Symptome schlimmer am Abend 2</p>
<p><b>13. Körperliche Symptome – allgemeine</b></p> <p>Keine 0                      Schweregefühl in Gliedern, Rücken oder Kopf. 1                      Rücken-, Kopf- oder Muskelschmerzen, Verlust der Tatkraft Erschöpfbarkeit.                      Bei jeder deutlichen Ausprägung eines Symptoms 2 ankreuzen</p>	<p>b. Wenn es Schwankungen gibt, geben Sie die Stärke der SCHWANKUNGEN an. Falls es KEINE gibt kreuzen Sie 0 (≙ keine) an.</p> <p>Keine 0                      Geringe 1                      Stark 2</p>
<p><b>14. Genitalsymptome</b> wie etwa: Libidoverlust, Menstruationsstörungen etc.</p> <p>Keine 0                      Geringe 1                      Starke 2</p>	<p><b>19. Depersonalisation, Derealisation</b>                      wie etwa: Unwirklichkeitsgefühle, nihilistische Ideen</p> <p>Keine 0                      Gering 1                      Mäßig 2                      Stark 3                      Extrem (Patient ist handlungsfähig) 4</p>
<p><b>15. Hypochondrie</b></p> <p>Keine 0                      Verstärkte Selbstbeobachtung (auf den Körper bezogen) 1                      Ganz in Anspruch genommen durch Sorgen um die eigene Gesundheit 2                      Zahlreiche Klagen, verlangt Hilfe etc. 3                      Hypochondrische Wahnvorstellungen 4</p>	<p><b>20. Paranoide Symptome</b></p> <p>Keine 0                      Misstrauisch 1                      Beziehungsideen 2                      Beziehungs- u. Verfolgungswahn 3                      Halluzinationen mit Verfolgungsinhalten 4</p>
<p><b>16. Gewichtsverlust</b> (entweder a oder b ankreuzen)</p> <p>a. Aus Anamnese</p> <p>Kein Gewichtsverlust 0                      Gewichtsverlust wahrscheinlich in Zusammenhang mit jetziger Krankheit 1                      Sicherer Gewichtsverlust laut Patient 2</p>	<p><b>21. Zwangssymptome</b></p> <p>Keine 0                      Gering 1                      Stark 2</p>
<p>Bitte prüfen Sie, ob Sie alle Feststellungen zutreffend beantwortet haben!</p>	

## 10.4 Druckversion des DS-14

<b>Teil G (DS 14)</b>						
Nachstehend finden Sie einige Aussagen, die Menschen häufig verwenden, um sich selbst zu beschreiben. Bitte kreuzen Sie daneben die für Sie passende Antwort an! Es gibt keine richtigen oder falschen Antworten: Nur Ihr eigener Eindruck zählt!						
<b>Bitte geben Sie an, wie Sie sich <u>üblicherweise</u> oder <u>im Allgemeinen</u> einschätzen!</b>						
		<i>trifft überhaupt nicht zu</i>	<i>trifft eher nicht zu</i>	<i>unentschieden</i>	<i>trifft eher zu</i>	<i>trifft voll und ganz zu</i>
<b>Im Allgemeinen gilt für mich:</b>						
1.	Es fällt mir leicht, Kontakt mit anderen Menschen zu knüpfen.	1	2	3	4	5
2.	Ich rege mich oft über unwichtige Dinge auf.	1	2	3	4	5
3.	Ich unterhalte mich oft mit Fremden.	1	2	3	4	5
4.	Ich fühle mich oft unglücklich.	1	2	3	4	5
5.	Ich bin oft gereizt.	1	2	3	4	5
6.	Ich fühle mich oft im Umgang mit Anderen gehemmt.	1	2	3	4	5
7.	Ich sehe die Dinge pessimistisch.	1	2	3	4	5
8.	Es fällt mir schwer, mit Anderen ein Gespräch zu beginnen.	1	2	3	4	5
9.	Ich bin oft schlechter Laune.	1	2	3	4	5
10.	Ich bin vom Wesen her verschlossen.	1	2	3	4	5
11.	Ich neige dazu, andere Leute auf Abstand zu halten.	1	2	3	4	5
12.	Ich mache mir oft Sorgen.	1	2	3	4	5
13.	Ich bin oft schlecht drauf.	1	2	3	4	5
14.	Ich weiß nicht, worüber ich mit Anderen reden soll.	1	2	3	4	5

## 10.5 Druckversion des MQ

SPIRR-CAD	Teil C		PF-B7
	Maastricht-Fragebogen		Pat-Fbg
Dieser Fragebogen erfasst, wie Sie sich in <b>letzter Zeit</b> fühlen. Dabei gibt es keine „richtigen“ oder „falschen“ Antworten. Bitte kreuzen Sie die für Sie zutreffenden Antworten an. Falls Sie sich bei einer Frage nicht sicher oder unentschieden sind, kreuzen Sie bitte das „ ? “ an.			
		<b>ja</b>	<b>?    nein</b>
1.	Fühlen Sie sich oft müde?	1	2    3
2.	Haben Sie häufig Schwierigkeiten mit dem Einschlafen ?	1	2    3
3.	Wachen Sie nachts wiederholt auf ?	1	2    3
4.	Fühlen Sie sich insgesamt schwach ?	1	2    3
5.	Haben Sie das Gefühl, dass Sie in der letzten Zeit wenig schaffen ?	1	2    3
6.	Haben Sie das Gefühl, dass Sie mit den alltäglichen Problemen nicht mehr so gut fertig werden ?	1	2    3
7.	Glauben Sie, in eine Sackgasse geraten zu sein ?	1	2    3
8.	Fühlen Sie sich in letzter Zeit lustloser als früher ?	1	2    3
9.	Sex macht mir genauso viel Spaß wie sonst !	1	2    3
10.	Haben Sie in letzter Zeit ein Gefühl der Hoffnungslosigkeit verspürt ?	1	2    3
11.	Brauchen Sie inzwischen mehr Zeit dazu, ein schwieriges Problem in den Griff zu bekommen als vor einem Jahr ?	1	2    3
12.	Bringen Kleinigkeiten Sie jetzt schneller aus der Fassung als früher?	1	2    3
13.	Möchten Sie manchmal einfach aufgeben ?	1	2    3
14.	Ich fühle mich gut !	1	2    3
15.	Haben Sie manchmal das Gefühl, dass Ihr Körper wie ein Akku ist, dessen Energie zur Neige geht ?	1	2    3
16.	Wünschen Sie sich manchmal, tot zu sein ?	1	2    3
17.	Haben Sie gegenwärtig das Gefühl, Ihren Anforderungen einfach nicht mehr gewachsen zu sein ?	1	2    3
18.	Fühlen Sie sich niedergeschlagen ?	1	2    3
19.	Ist Ihnen manchmal zum Weinen zumute ?	1	2    3
20.	Wachen Sie manchmal erschöpft und müde auf ?	1	2    3
21.	Haben Sie zunehmend Schwierigkeiten, sich für längere Zeit auf eine bestimmte Sache zu konzentrieren ?	1	2    3

## 10.6 Druckversion eines Ausschnittes der Anamnesedaten

### SPIRR-CAD Anamnesedaten (T0b, vom Patienten)

					Code	d	d	d	d	d
<b>Kardiale Symptomatik:</b>										
CCS-Klasse (bei Aufnahme)	I	II	III	IV						
NYHA-Klasse (aktuell)	I	II	III	IV						
<b>Kardiovaskuläre Risikofaktoren</b>										
Diabetes mellitus	ja	nein	unbekannt							
Hypertonie	ja	nein	unbekannt							
<small>(oder Therapie mit Blutdrucksenker aus diesem Grund)</small>										
Hyperlipidämie	ja	nein	unbekannt							
<small>(oder Therapie mit Lipidsenker aus diesem Grund)</small>										
Hyperurikämie	ja	nein	unbekannt							
<small>(oder Therapie mit Harnsäuresenker aus diesem Grund)</small>										
Myokardinfarkt vor dem 60. Lebensjahr bei leiblichen Eltern, Geschwistern oder Kindern										
	ja	nein	unbekannt							
Raucher	ja, Anzahl Zigaretten/Tag (aktuell)		d	d	Pack-years		d	d	d	
	nein		<small>(niemals geraucht oder &lt;1 Zigarette/Woche oder seit ≥6 Monaten clean)</small>							

## 11. Danksagung

*Alle Träume können wahr werden, wenn wir den  
Mut haben, ihnen zu folgen.*  
Walt Disney, 1901-1966

Der Traum der vollendeten Doktorarbeit hat lange gewährt, bevor er nun endlich in Erfüllung gegangen ist. An dieser Stelle möchte ich mich von ganzem Herzen bei allen bedanken, die mir diesen ermöglicht und mir beim Gelingen zur Seite gestanden haben.

Zuerst möchte ich Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Peter Henningsen danken, der mir die Möglichkeit gab, an der Klinik und Poliklinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie am Klinikum rechts der Isar zu promovieren.

Des Weiteren gilt mein Dank den Initiatoren und all den Mitarbeitern der SPIRR-CAD-Studie. Besonderer Dank hierbei Prof. Dr. Karl-Heinz Ladwig, Prof. Dr. med. Roland Schmidt und PD Dr. med. Joram Ronel, den Begründern der „SPIRR-CAD-Inflammation“-Untersuchung. Vielen Dank auch den Studienteilnehmern, ohne welche die Untersuchung nicht möglich gewesen wäre.

Ein herzliches Dankeschön an Dr. Siegmund Braun, Institutionsdirektor für Labormedizin des Deutschen Herzzentrums Münchens, der uns insbesondere in der Anfangsphase stets mit Rat und Tat zur Seite gestanden hat. Danke auch an die Labormitarbeiter.

Ich bedanke mich bei Frau Dr. Birgitt Marten-Mittag für ihre Hilfestellung bei der statistischen Auswertung der Studienergebnisse.

Mein ganz besonderer und aufrichtiger Dank gebührt PD Dr. med. Joram Ronel, meinem Betreuer, Mentor und Vorbild in vielerlei Hinsicht. Über die Jahre der motivierenden, empathischen und humorvollen Zusammenarbeit entstand eine vertrauensvolle und freundschaftliche Beziehung. Von ganzem Herzen Danke für all die wertvollen wissenschaftlichen Ratschläge, die konstruktive – und nicht immer einfach zu akzeptierende – Kritik, das mühevollen Korrekturlesen und die stets aufmunternden und anspornenden Worte.

Zu guter Letzt gilt mein Dank allen fleißigen Helfern im privaten Umfeld, sei es durch mitfühlende und motivierende Worte oder Korrekturlesen, dabei ausdrücklicher Dank meiner Schwester Dominique. Auch herzlich bedanken möchte ich mich bei meinem Partner Julian für dein Verständnis, Liebe sowie den mentalen und praktischen Beistand in allen „Doktorarbeitslagen“.