



FAKULTÄT FÜR MEDIZIN  
TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Effekte psychosozialer Aspekte auf den Verlauf von  
Inflammationsparametern bei depressiven  
KHK-Patienten.

Eine Untersuchung aus der SPIRR-CAD-Studie

Lena Maria Schambeck

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität  
München zur Erlangung einer

**Doktorin der Medizin (Dr. med.)**

genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Gabriele Multhoff

Prüfer\*innen der Dissertation: 1. Prof. Dr. Peter Henningsen  
2. apl. Prof. Dr. Timo Grimmer

Die Dissertation wurde am 21.02.2023 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 18.07.2023 angenommen.



---

## Abstract

### Effects of Psychosocial Aspects on the Course of Inflammatory Parameters in Depressed CAD Patients – An Analysis of the SPIRR-CAD Trail

Various factors encourage the development and progression of CAD, including depression as a psychosocial stressor. Inflammatory parameters are considered possible connecting pathomechanisms of CAD and depression. Inflammatory processes are significantly involved in both the pathogenesis of CAD and depression. The aim of the work was to investigate the influence of sociodemographic and psychosocial factors as well as the effect of psychotherapeutic intervention on the level and progression of the inflammatory parameters Adiponectin, CD40L, Leptin and MPO in a group of depressive CAD patients. The data collection was based on the SPIRR-CAD trial, a prospective multicentre psychotherapy study. Patients who were primarily screened for the diagnosis and / or treatment of CAD and at the same time showed symptoms of depression were randomized to investigate the effect of a stepwise psychotherapeutic intervention compared to conventional cardiac care. Socio-demographic and psychosocial data from the study were used and the blood samples taken in the context of the study. 553 patients were included in the present analysis. Sociodemographic analysis showed that Adiponectin levels increased with age in both males and females ( $\text{Chi}^2(3, n = 535) = 14.373, p = 0.002$ ), but women had significantly higher Adiponectin levels ( $\text{Chi}^2(1, n = 535) = 29.617, p < 0.000$ ) and Leptin levels ( $\text{Chi}^2(1, n = 532) = 76.513, p < 0.000$ ). Furthermore, the influence of different psychosocial aspects was analysed. Significantly higher MPO levels were found in patients with moderate or severe depression ( $\text{Chi}^2(1, n = 528) = 4.803, p = 0.028$ ). On the other hand, patients with Type D personality had significantly lower Adiponectin levels ( $\text{Chi}^2(1, n = 535) = 4.089, p = 0.043$ ). The higher the physical quality of life of the patients was, the lower were the Leptin levels ( $r_{Sp} = -0.276, p < 0.000, n = 459$ ). Leptin levels increased significantly in the control group ( $Z = -2.411, p = 0.016, n = 183$ ) as well as in the intervention group ( $Z = -2.375, p = 0.018, n = 185$ ). Patients with unchanged severe or worsening depression showed a higher increase in Leptin levels ( $F = 7.760, p = 0.006$ ). Adiponectin levels were generally higher in patients with unchanged low or improved depression levels than in patients with persistently high or worsened depression ( $p = 0.057$ ).

The results are consistent with the hypothesis that inflammation and depression reflect a common pathophysiological process associated with dysregulation of the immune system.

---

## Zusammenfassung

Diverse Faktoren begünstigen die Entstehung und Progression der KHK, unter anderem die Depression als psychosozialer Stressor. Als möglicher verbindender Pathomechanismus von KHK und Depression werden Inflammationsparameter betrachtet. Inflammative Prozesse sind wesentlich sowohl an der Pathogenese der KHK als auch der Depression beteiligt. Ziel der Arbeit war es, den Einfluss soziodemographischer und psychosozialer Faktoren sowie die Auswirkung einer psychotherapeutischen Intervention auf Höhe und Verlauf der Inflammationsparameter Adiponectin, CD40L, Leptin und MPO bei einer Gruppe depressiver KHK-Patienten zu untersuchen.

Die Datenerhebung fand auf Basis der SPIRR-CAD-Studie, einer prospektiven multizentrischen Psychotherapie-Studie, statt. Patienten, die primär zur Diagnostik und/oder Therapie einer KHK aufgenommen wurden und gleichzeitig Symptome einer Depression zeigten, wurden randomisiert, um die Wirkung einer stufenweise durchgeführten psychotherapeutischen Intervention im Vergleich zur herkömmlichen kardiologischen Betreuung untersuchen zu können. Soziodemografische und psychosoziale Daten der Studie konnten genutzt und die Abnahme der Blutproben im Kontext der Studie durchgeführt werden. 553 Probanden wurden in der vorliegenden Analyse eingeschlossen.

Die Betrachtung soziodemografischer Aspekte zeigte, dass die Adiponectin-Werte sowohl bei Männern als auch bei Frauen mit dem Alter zunahmen ( $\chi^2$  (3,  $n = 535$ ) = 14,373,  $p = 0,002$ ), Frauen jedoch signifikant höhere Adiponectin-Werte ( $\chi^2$  (1,  $n = 535$ ) = 29,617,  $p < 0,000$ ) sowie Leptin-Werte ( $\chi^2$  (1,  $n = 532$ ) = 76,513,  $p < 0,000$ ) aufwiesen. Des Weiteren analysiert wurde der Einfluss verschiedener psychosozialer Aspekte. Bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Depression konnten signifikant höhere MPO-Werte festgestellt werden ( $\chi^2$  (1,  $n = 528$ ) = 4,803,  $p = 0,028$ ). Patienten mit Typ-D-Persönlichkeit wiesen hingegen signifikant niedrigere Adiponectin-Werte auf ( $\chi^2$  (1,  $n = 535$ ) = 4,089,  $p = 0,043$ ). Für das Studienkollektiv galt zudem: Je höher die körperliche Lebensqualität, desto niedriger die Leptin-Werte ( $r_{sp} = -0,276$ ,  $p < 0,000$ ,  $n = 459$ ). Im Studienverlauf nahmen sowohl in der Kontroll- ( $Z = -2,411$ ,  $p = 0,016$ ,  $n = 183$ ) als auch der Interventionsgruppe ( $Z = -2,375$ ,  $p = 0,018$ ,  $n = 185$ ) die Leptin-Werte signifikant zu. Dabei ergab sich bei unverändert hoher bzw. verschlechterter Depression ein deutlicherer Anstieg der Leptin-Werte ( $F = 7,760$ ,  $p = 0,006$ ). Die Adiponectin-Werte lagen bei Patienten mit unverändert niedrigem bzw. verbessertem Depressionsniveau während des Studienverlaufs insgesamt höher als bei Patienten mit unverändert hoher bzw. verschlechterter Depression ( $p = 0,057$ ).

Die Ergebnisse unterstützen die Hypothese, dass Entzündung und Depression Ausdruck eines gemeinsamen pathophysiologischen Prozesses sind, der mit der Dysregulation des Immunsystems verbunden ist.

---

## Danksagung

Herrn Professor Dr. Peter Henningsen, dem ärztlichen Direktor der Klinik und Poliklinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie der Technischen Universität München, danke ich für die Möglichkeit, meine Dissertation an seiner Klinik schreiben zu dürfen.

Der größte Dank gilt meinem Betreuer, Herrn PD Dr. Joram Ronel, für die Überlassung des Themas, für seinen fachlichen Rat und seine Unterstützung zu jeder Zeit.

Mein besonderer Dank gilt zudem Frau Dr. Birgitt Marten-Mittag für die statistische Betreuung der Arbeit.

Schließlich möchte ich mich auch von ganzem Herzen bei meiner Familie bedanken. Nur dank ihrer Unterstützung war mir die Fertigstellung meiner Dissertation erst möglich.



<b>Inhaltsverzeichnis</b>	<b>i</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>iii</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>v</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>vii</b>
<b>1 Einleitung und Fragestellung</b>	<b>1</b>
1.1 Krankheitsbild und Stand der Forschung . . . . .	1
1.1.1 Einige Grundlagen über den Zusammenhang zwischen koronarer Herzkrankheit, psychosozialem Stress und inflammatorischen Prozessen . . . . .	1
1.1.2 Inflammationsparameter . . . . .	6
1.2 Fragestellung . . . . .	11
<b>2 Methodik</b>	<b>15</b>
2.1 Datenerhebung auf Basis der SPIRR-CAD-Studie . . . . .	15
2.1.1 Studiendesign . . . . .	16
2.1.2 Psychosoziale Datenerhebung . . . . .	18
2.2 Messmethodik der Inflammationsparameter . . . . .	21
2.3 Statistische Verfahren in der Studie . . . . .	22
2.3.1 Kruskal-Wallis-Test . . . . .	22
2.3.2 Rangkorrelationsanalyse nach Spearman . . . . .	23
2.3.3 McNemar-Test . . . . .	23
2.3.4 Wilcoxon-Test . . . . .	24
2.3.5 Einfaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung . . . . .	24
<b>3 Ergebnisse</b>	<b>27</b>
3.1 Soziodemografische und medizinische Daten . . . . .	27

3.2	Psychosoziale Daten . . . . .	31
3.2.1	HAM-D . . . . .	31
3.2.2	DS14 . . . . .	31
3.2.3	SF36 . . . . .	32
3.3	Baseline-Ergebnisse . . . . .	33
3.3.1	Inflamationsparameter . . . . .	33
3.3.2	Inflamationsparameter in Abhängigkeit von soziodemographi- schen Parametern . . . . .	35
3.3.3	Inflamationsparameter in Abhängigkeit von psychosozialen Parametern . . . . .	37
3.4	Longitudinale Ergebnisse . . . . .	39
3.4.1	Dropout-Analyse . . . . .	39
3.4.2	Änderung der Inflamationsparameter in Abhängigkeit von der Studiengruppe . . . . .	40
3.4.3	Änderung der Inflamationsparameter in Abhängigkeit von der Veränderung der Depression . . . . .	41
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>47</b>
4.1	Interpretation der Ergebnisse . . . . .	47
4.2	Methodische Einschränkungen . . . . .	50
4.3	Ausblick . . . . .	51
	<b>Literatur</b>	<b>53</b>



## Abbildungsverzeichnis

---

1.1	Multifaktorielle Verbindung zwischen Depression und KHK . . . . .	4
2.1	Studienablauf der SPIRR-CAD-Studie . . . . .	17
3.1	Adiponectin zum Zeitpunkt T0 . . . . .	34
3.2	CD40L zum Zeitpunkt T0 . . . . .	34
3.3	Leptin zum Zeitpunkt T0 . . . . .	34
3.4	MPO zum Zeitpunkt T0 . . . . .	34
3.5	Mittelwerte von Adiponectin in den verschiedenen Altersgruppen . . . .	36
3.6	Adiponectin über die Zeit . . . . .	46
3.7	CD40L über die Zeit . . . . .	46
3.8	Leptin über die Zeit . . . . .	46
3.9	MPO über die Zeit . . . . .	46



## Tabellenverzeichnis

---

2.1	Studienarme . . . . .	18
3.1	Soziodemografische Merkmale der Stichprobe (n = 553) . . . . .	29
3.2	Klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren . . . . .	30
3.3	Koronare Herzerkrankung und weitere klinische Parameter . . . . .	30
3.4	HAM-D zum Zeitpunkt T0 . . . . .	31
3.5	DS14 zum Zeitpunkt T0 . . . . .	31
3.6	SF36 zum Zeitpunkt T0 . . . . .	32
3.7	Inflamationsparameter zum Zeitpunkt T0 . . . . .	33
3.8	Inflamationsparameter zum Zeitpunkt T0, aufgeschlüsselt nach Altersgruppen . . . . .	35
3.9	Inflamationsparameter zum Zeitpunkt T0, aufgeschlüsselt nach Geschlecht . . . . .	36
3.10	Inflamationsparameter zum Zeitpunkt T0, aufgeschlüsselt nach Depressionsgruppen . . . . .	37
3.11	Inflamationsparameter zum Zeitpunkt T0, aufgeschlüsselt nach Typ-D-Persönlichkeit . . . . .	38
3.12	Inflamationsparameter zum Zeitpunkt T0 in Abhängigkeit von SF36 . . . . .	39
3.13	Änderung der Inflamationsparameter der Kontrollgruppe über die Zeit . . . . .	40
3.14	Änderung der Inflamationsparameter der Interventionsgruppe über die Zeit . . . . .	41
3.15	HAM-D zum Zeitpunkt T3 . . . . .	42
3.16	Kreuztabelle HAM-D zum Zeitpunkt T0 und T3 . . . . .	42
3.17	Änderung HAM-D von Zeitpunkt T0 zu T3 . . . . .	43
3.18	Änderung der Inflamationsparameter über die Zeit nach Depressionsgruppen . . . . .	44
3.19	Multivariate Tests . . . . .	45



## Abkürzungsverzeichnis

---

<b>AMP</b>	Adenosinmonophosphat
<b>ApoA1</b>	Apolipoprotein A1
<b>CD40</b>	Cluster of Differentiation 40
<b>CD40L</b>	Cluster of Differentiation 40 Ligand
<b>COX-2</b>	Cyclooxygenase-2
<b>CRP</b>	C-reaktives Protein
<b>DSM</b>	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
<b>DS14</b>	Type-D scale
<b>HADS</b>	Hospital Anxiety and Depression Scale
<b>HADS-D</b>	Hospital Anxiety and Depression Scale - Deutsche Version
<b>HAM-D</b>	Hamilton Depression Rating Scale
<b>HDL</b>	high density lipoprotein
<b>hs-CRP</b>	hochsensitives C-reaktives Protein
<b>IFN-<math>\gamma</math></b>	Interferon- $\gamma$
<b>IL-6</b>	Interleukin-6
<b>IL-12</b>	Interleukin-12
<b>KHK</b>	koronare Herzkrankheit
<b>KSK</b>	körperliche Summenskala
<b>LDL</b>	low density lipoprotein
<b><i>M</i></b>	Mittelwert
<b><i>Mdn</i></b>	Median
<b>MMP</b>	Matrix-Metalloprotease
<b>MPO</b>	Myeloperoxidase
<b>mRNA</b>	messenger ribonucleic acid
<b>MZP</b>	Messzeitpunkt
<b>NYHA</b>	New York Heart Association Classification
<b>PPAR<math>\gamma</math></b>	peroxisomal proliferator-activated receptor $\gamma$
<b>PSK</b>	psychische Summenskala
<b>sCD40L</b>	soluble Cluster of Differentiation 40 Ligand
<b><i>SD</i></b>	Standardabweichung
<b>SF36</b>	Short Form 36 Health Survey Questionnaire
<b>SPIRR-CAD</b>	A Stepwise Psychotherapy Intervention for Reducing Risk in Coronary Artery Disease
<b>SPSS</b>	Statistical Package for the Social Sciences
<b>TNF</b>	Tumornekrosefaktor
<b>TNF<math>\alpha</math></b>	Tumornekrosefaktor- $\alpha$



<b>1.1 Krankheitsbild und Stand der Forschung</b> . . . . .	<b>1</b>
1.1.1 Einige Grundlagen über den Zusammenhang zwischen koronarer Herzkrankheit, psychosozialem Stress und inflammatorischen Prozessen . . . . .	1
1.1.2 Inflammationsparameter . . . . .	6
<b>1.2 Fragestellung</b> . . . . .	<b>11</b>

## **1.1 Krankheitsbild und Stand der Forschung**

Im folgenden Kapitel wird ein Überblick über die Thematik der Dissertation gegeben, der Forschungsstand dargestellt und die Zielsetzung der Arbeit formuliert.

### **1.1.1 Einige Grundlagen über den Zusammenhang zwischen koronarer Herzkrankheit, psychosozialem Stress und inflammatorischen Prozessen**

Die koronare Herzkrankheit (KHK) ist eine chronische Erkrankung des Herzens, bei der es durch Atherosklerose in den Koronararterien und daraus resultierender Koronarstenose zu einer Minderversorgung des Myokards mit Sauerstoff kommt. Dies kann in der Folge zu Herzrhythmusstörungen, Herzinsuffizienz und Myokardinfarkten führen. Nicht nur in Deutschland, vielmehr auch weltweit ist die KHK die mit Abstand häufigste Todesursache (Robert Koch Institut 2015; Wang et al. 2016) und stellt somit einen hohen Kostenfaktor im Gesundheitssystem dar (Robert Koch Institut 2010). Diverse Faktoren begünstigen die Entstehung und Progression der KHK, von denen die Depression als Beispiel eines psychosozialen Stressors im Folgenden genauer betrachtet wird. Die vorliegende Arbeit befasst sich dabei insbesondere mit der Rolle von Inflammationsparametern als möglichen verbindenden Pathomechanismus

von KHK und Depression und untersucht die Auswirkungen von Psychotherapie als Behandlungsmethode der Depression.

### **Koronare Herzkrankheit und psychosozialer Stress**

Der koronaren Herzkrankheit liegen atherosklerotische Prozesse zu Grunde, für die inzwischen zahlreiche Risikofaktoren bekannt sind. Neben den klassischen Faktoren wie Rauchen, Diabetes, Hyperlipidämie und Bluthochdruck (Khot et al. 2003) konnte eine Reihe weiterer Faktoren, die mit der Pathogenese der Atherosklerose in Zusammenhang stehen, identifiziert werden. So zeigen Studien mit hoher Evidenz, dass auch psychosoziale Faktoren eine große Rolle bei der Entstehung der KHK spielen. Dazu zählen beispielsweise ein niedriger sozialer Status, chronischer Stress am Arbeitsplatz, mehrjährige Schichtarbeit, exzessive Überstunden, familiäre Konflikte, eine Doppelbelastung durch Beruf und Familie, soziale Isolation, mangelnde soziale Unterstützung, das Typ-D-Persönlichkeitsmuster, Angststörungen und depressive Erkrankungen (Ladwig et al. 2013). Im Folgenden wird exemplarisch Depressivität als bedeutender Faktor näher beleuchtet.

Die Literatur weist eine Prävalenz von circa 20% für eine *major depression* bei Patienten nach akutem Myokardinfarkt aus, was jedoch deutlich über der Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung liegt (Thombs et al. 2006). Diese schwere Form einer depressiven Erkrankung führt sowohl zu einer verminderten Lebensqualität als auch zu einem erhöhten Risiko für einen ungünstigen Verlauf der KHK, einschließlich eines erhöhten Mortalitätsrisikos (Barth et al. 2004; Känel 2014; Ladwig et al. 2017). Umgekehrt ist auch die Depression mit dem Auftreten einer KHK assoziiert.

Die Komplexität dieser Zusammenhänge kann derzeit noch nicht überschaut werden; wahrscheinlich besteht jedoch eine multifaktorielle Verbindung (Frasure-Smith und Lespérance 2010). So werden verschiedene mögliche Mechanismen, die einen Zusammenhang von Depression und KHK herstellen, diskutiert (Ladwig et al. 2011; Lett et al. 2004). Dabei sind sowohl *direkte* als auch *indirekte* Zusammenhänge möglich. Direkte Einflüsse einer Depression auf physiologische Faktoren können selbst zu Atherosklerose und KHK beitragen, indirekte zu einem Anstieg klassischer kardiovaskulärer Risikofaktoren führen (Barth et al. 2004).

Indirekte Einflüsse sind im Wesentlichen psychosoziale und behaviorale Mediatoren, die mit Depression und KHK korrelieren (Barth et al. 2004).

In einer Metaanalyse zeigen DiMatteo et al. 2000, dass sich Patienten mit Depression in Bezug auf Therapieempfehlungen mit deutlich höherer Wahrscheinlichkeit noncompliant verhalten als Patienten ohne Depression. Dies hat nachteilige Auswirkungen auf die Prognose, beispielsweise nach einem Myokardinfarkt (McDermott et al. 1997).



---

Des Weiteren werden Lifestyle-Faktoren wie Rauchen, übermäßiger Alkoholkonsum und mangelnde Bewegung als mögliche Mechanismen betrachtet. Alle drei stellen potentielle Risikofaktoren für die Entwicklung einer KHK dar (Yusuf et al. 2001a; Yusuf et al. 2001b). Gleichzeitig erhöht Depressivität das Risiko für gesundheitsschädliches Verhalten wie körperliche Inaktivität, erhöhten Alkoholkonsum und Nikotinabusus (Albus und Siegrist 2005).

Direkt beeinflusst werden kann die KHK auf psychobiologischem Weg (Lett et al. 2004). Dabei ist vor allem das metabolische Syndrom als bedeutender Risikocluster für die koronare Herzkrankheit anzusehen. Dieses umfasst mehrere einzelne Risikofaktoren, wie stammbetonte Adipositas, Dyslipoproteinämie, Hypertonie und Glucosetoleranzstörung (Grundy et al. 2005). Gleichzeitig finden sich in zahlreichen Studien Hinweise für eine bidirektionale Verbindung von metabolischem Syndrom und Depression, wie Pan et al. 2012 in einer Metaanalyse zeigen.

Ein weiterer Mechanismus ist die Plättchenreaktivität. Thrombozyten stellen ein zentrales Element in der primären Hämostase dar und sind wesentlich an der Entstehung der KHK beteiligt (Pötzsch und Madlener 2010). Zugleich zeigt sich, dass Depression mit einer erhöhten Plättchenreaktivität einhergeht (Musselman et al. 1996) (Laghrissi-Thode et al. 1997). Auch wird diskutiert, ob Antidepressiva Einfluss auf die Plättchenaktivität haben und so möglicherweise zu einer Reduktion des kardiovaskulären Risikos depressiver Patienten beitragen können (Känel 2004).

Weiterhin zeigt sich bei depressiven Patienten in mehreren Studien eine Dysregulation der HPA-Achse. So finden sich bei vielen Patienten erhöhte Cortisolwerte in Speichel, Plasma und Urin, wie auch eine vergrößerte Hypophyse und Nebennierenrinde (Nemeroff und Vale 2005; Pariante und Lightman 2008). Im Dexamethason-Suppressionstest ist ein im Vergleich zu Gesunden deutlich abgeschwächter Feedback-Mechanismus festzustellen. Gleichzeitig steht eine Dysregulation der HPA-Achse auch in Verbindung mit kardiovaskulären Risikofaktoren wie Stammfettsucht, Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie, Hypertonus und gesteigerter Herzfrequenz. (Rosmond und Bjorntorp 2000)

Und auch das autonome Nervensystem scheint eine Komponente in der Interaktion von Depression und KHK zu sein. Depression wird mit erhöhtem Ruhepuls, reduzierter Herzratenvariabilität, gestörter vagaler Kontrolle des Herzens und erhöhten Noradrenalin-Werten im Plasma assoziiert. Dies kann als Dysregulation des autonomen Nervensystems beschrieben werden. (Curtis und O'Keefe 2002; Siever und Davis 1985) Eine solche Dysbalance stellt zugleich einen verbreiteten Risikofaktor für chronische Herzerkrankungen dar und kann an Hand von Ruhepuls, maximaler Herzfrequenz, Erholungsherzfrequenz und Herzratenvariabilität eingeschätzt werden (Curtis und O'Keefe 2002).

Umfangreich beforscht wird außerdem eine Dysregulation immunologischer Mechanismen als möglicher Mediator der Komorbidität von Depression und KHK. Inflammatorische Prozesse sind sowohl wesentlich beteiligt an der Pathogenese der KHK als auch der Depression. Im Folgenden werden diese Zusammenhänge näher betrachtet und sind gleichsam Gegenstand der vorliegenden Untersuchung.

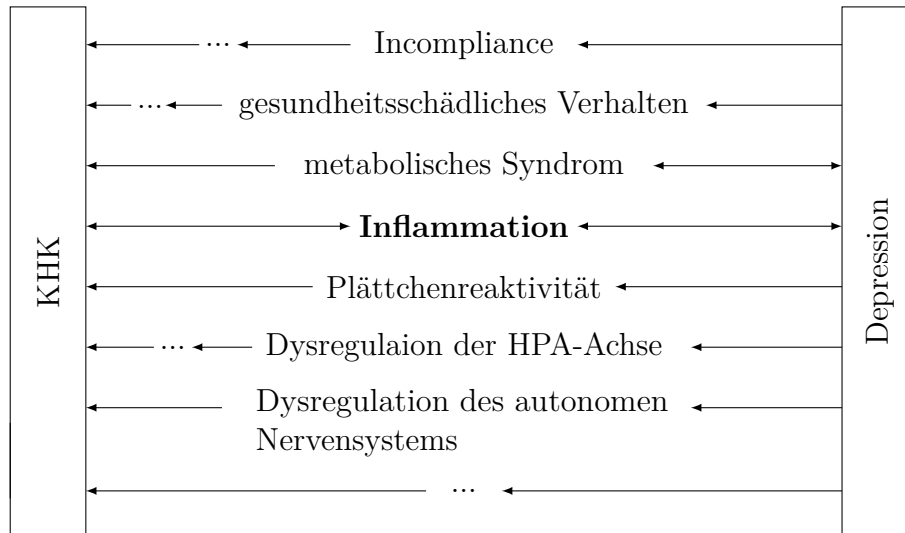


Abbildung 1.1: Multifaktorielle Verbindung zwischen Depression und KHK

### Koronare Herzkrankheit und Inflammation

Es herrscht inzwischen wissenschaftlicher Konsens darüber, dass inflammatorischen Prozessen eine entscheidende Rolle bei der Entstehung atherosklerotischer Plaques zukommt (Hansson 2005). Diese inflammatorische Komponente wird dabei als Bindeglied zwischen den verschiedenen kardiovaskulären Risikofaktoren (Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Nikotinabusus) und der Entstehung, dem Wachstum sowie der Destabilisierung atherosklerotischer Plaques verstanden (Alber et al. 2005). Proinflammatorische Zytokine wie Interleukinen, Interferone und Tumornekrosefaktoren, aber auch antiinflammatorische Zytokine und Biomarker stehen dabei im Mittelpunkt der Betrachtungen (Chen et al. 2008; Tziakas et al. 2007). Freigesetzt werden diese vor allem von T-Lymphozyten und Makrophagen, welche sowohl in frühen wie auch fortgeschrittenen atherosklerotischen Läsionen in der Gefäßwand zu finden sind. Diese entzündlichen Prozesse fördern den fibrösen Kappenbruch und beeinträchtigen die Fähigkeit der glatten Muskelzellen, neues Kollagen zur Reparatur der extrazellulären Matrix fibröser Kappen zu synthetisieren. Außerdem tragen matrixabbauende Proteinase, die durch Entzündungsmediatoren reguliert werden, zur Auflösung interstitiellen Kollagens bei. Dies führt zusätzlich zur Schwächung der fibrösen Kappe. (Biasucci et al. 2017)

---

Studien zeigen auch, dass das Risiko eines Myokardinfarktes bei Patienten mit erhöhten systemischen Entzündungsmarkern, einschließlich Lymphozyten, Neutrophilen und Akute-Phase-Proteinen erhöht ist (Biasucci et al. 2017). Als Abbild inflammatorischer Prozesse werden daher entsprechende Marker auf ihren Nutzen als Risiko- und Prognosemarker untersucht.

### **Psychosozialer Stress und Inflammation**

Es gibt eine Vielzahl von wissenschaftlichen Arbeiten, die sich mit der Verbindung von psychosozialen Stress und Inflammation beschäftigen. In einer Metaanalyse analysieren Segerstrom und Miller 2004 mehr als 300 dieser Arbeiten. Dabei wird zwischen akutem und chronischem Stress unterschieden. Akuter Stress führt zu einer Aktivierung von Teilen der unspezifischen Immunreaktion und einer teilweisen Unterdrückung der spezifischen Immunreaktion. Die Aktivierung der unspezifischen Immunreaktion zeigt sich durch eine Erhöhung der natürlichen Killerzellen und Neutrophilen im Blut und durch eine vermehrte Produktion von proinflammatorischen Zytokinen (vor allem IL-6 und IFN- $\gamma$ ). Die Unterdrückung der spezifischen Immunreaktion wird durch eine rückläufige Proliferation deutlich. Chronischer Stress hingegen hat suppressive Auswirkungen sowohl auf die unspezifische als auch auf die spezifische Immunreaktion. Ebenso wird die Depression, die sich im Kontext von chronischem psychosozialen Stress bilden kann, immer häufiger mit inflammatorischen Prozessen in Verbindung gebracht. Der „cytokine hypothesis of depression“ zufolge bilden proinflammatorische Zytokine als Neuromodulatoren die zentralen Mediatoren zwischen Verhaltensmerkmalen, neuroendokrinen- und neurochemischen Merkmalen der Depression (Schiepers et al. 2005). Studien legen nahe, dass Depressionen mit einer Dysregulation und Aktivierung des Immunsystems einhergehen. So werden beispielsweise bei depressiven Patienten signifikant höhere Werte für die proinflammatorischen Zytokine TNF $\alpha$  und IL-6 gefunden (Dowlati et al. 2010).

Als weitere Beispiele psychosozialer Stressoren werden neben der Depression auch die Typ-D-Persönlichkeitsstruktur und die Lebensqualität mit Inflammation verknüpft. Die Typ-D-Persönlichkeit äußert sich in der Tendenz, negative Gefühle wie Depressivität, Ängstlichkeit und Reizbarkeit zu empfinden („negative Affektivität“), in Kombination mit einer ausgeprägten sozialen Kontakthemmung („soziale Inhibition“). Nach aktuellen Analysen ist dieses Muster mit einer deutlich schlechteren Prognose bei der KHK verknüpft (Denollet et al. 2010; Ladwig et al. 2013). Außerdem wird die Typ-D-Persönlichkeit als Vulnerabilitätsfaktor für Depression diskutiert und mit Entzündung und endothelialer Dysfunktion assoziiert (van Dooren et al. 2016).

Lebensqualität stellt ein mehrdimensionales Konstrukt dar, das sich aus den Komponenten Handlungsfähigkeit und Befinden auf körperlicher, psychischer, sozialer

und gegebenenfalls zusätzlich kognitiver Ebene in unterschiedlichen Gewichtungen zusammensetzt. Sie wird durch das subjektive Urteil eines Patienten definiert. Auf der Grundlage mehrerer fundierter Studien scheint es gesichert, dass eingeschränkte Lebensqualität einen Prädiktor kardialer Ereignisse darstellt, wobei es sich möglicherweise lediglich um einen Effekt von Krankheitsschwere und affektiver Komorbidität handelt, beide Faktoren mit schlechter Prognose behaftet und negativen Einfluss auf die Lebensqualität ausübend. (Ladwig et al. 2013)

Eine weitere Studie weist auf eine Verbindung von chronisch entzündlichen Erkrankungen und einer eingeschränkten Lebensqualität hin, wobei genaue Zusammenhänge noch untersucht werden müssen (Nowakowski 2014).

### 1.1.2 Inflammationsparameter

Nachfolgend werden die Inflammationsparameter, mit denen sich die vorliegende Arbeit befasst, beschrieben. Diese sind eine Teilanalyse des Konstruktes „inflammatory burden“, das versucht die Komplexität der koronaren Immunologie und inflammatorischen Belastung darzustellen. Hierfür werden 19 Parameter analysiert, die mit der Progression der KHK und gleichzeitig mit psychosozialer Belastung in Verbindung gebracht werden können. Vier davon sind Gegenstand der vorliegenden Arbeit. Andere Teilanalysen und die Integration der Gesamtbefunde werden anderswo veröffentlicht.

### Adiponectin

Adiponectin ist ein von Adipozyten sezerniertes Plasmaprotein mit unterschiedlichen Auswirkungen auf den Lipid- und Glucosestoffwechsel, wobei es insbesondere die Empfindlichkeit des Zielgewebes auf Insulin erhöht. Außerdem sind protektive Effekte auf das Gefäßsystem und das Myokard beschrieben. Dabei wirkt Adiponectin der Atherosklerose in den Endothelzellen auf verschiedenen Wegen entgegen. Beispielsweise fördert es die Produktion von Stickstoffmonoxid (NO), unterdrückt die Produktion reaktiver Sauerstoffspezies und schützt die Zelle durch die Aktivierung der AMP-aktivierten Proteinkinase und Proteinkinase A-Signalkaskade vor Inflammation, die durch hohe Glucose-Level oder  $\text{TNF}\alpha$  entsteht. Im Myokard schützt Adiponectin vor Reperfusionsschäden durch COX-2-medierte Suppression von TNF-Signalen, Inhibierung der Apoptose durch AMP-aktivierte Proteinkinase und Unterdrückung von übermäßigem Peroxynitrit-induziertem oxidativem und nitrosativem Stress. Bei Adipositas und Insulinresistenz ist der Adiponectin-Spiegel erniedrigt, was zu einem Verlust des protektiven Effekts und damit zu einer Erhöhung des KHK-Risikos führt. (Feistritzer et al. 2016; Goldstein et al. 2009) In einigen Studien wird eine direkte Korrelation zwischen niedrigen Adiponectin-Spiegeln und der KHK-Prävalenz sowie dem Ausmaß

der atherosklerotischen Veränderungen diskutiert. Eindeutige Aussagen können bisher nicht getroffen werden, jedoch zeigen sich bei obstruktiver KHK signifikant niedrigere Adiponectin-Werte. (Laughlin et al. 2007; Souza et al. 2017)

Zugleich werden niedrige Adiponectin-Spiegel mit Depression in Verbindung gebracht (Lehto et al. 2010; Leo et al. 2006b). Dies geht auch aus einer Metaanalyse von Hu et al. 2015 hervor, die bei Patienten mit Depression in Europa niedrigere Adiponectin-Werte ausweist als bei gesunden Probanden. Für andere Bevölkerungsgruppen kann eine solche Assoziation nicht festgestellt werden. Über welche Signalwege psychosozialer Stress den Adiponectin-Spiegel beeinflusst, ist derzeit noch nicht geklärt. Als möglicher Teil-Mechanismus wird unter anderem die PPAR $\gamma$ -Adiponectin-Achse diskutiert (Guo et al. 2017).

### **Cluster of Differentiation 40 Ligand (CD40L)**

Cluster of Differentiation 40 Ligand (CD40L) und die lösliche Form soluble Cluster of Differentiation 40 Ligand (sCD40L) sind proinflammatorisch und prothrombotisch wirkende Proteine und Teil der TNF-Familie. Sie werden von verschiedenen Zellen exprimiert, wie zum Beispiel von Zellen des Immunsystems, der Gefäßwand und vor allem auch von Thrombozyten. (Antoniades et al. 2009)

CD40L bindet an den Transmembranprotein-Rezeptor Cluster of Differentiation 40 (CD40) auf antigenpräsentierenden Zellen, auf Thrombozyten, Epithel- und Endothelzellen. Die Expression von CD40 wie auch die Expression von CD40L werden durch proinflammatorische Stimuli induziert. Die CD40/CD40L Interaktion ist nachfolgend Regulator verschiedener immunologischer und inflammativer Prozesse und bewirkt diverse auto-, endo- und parakrine Effekte. (Antoniades et al. 2009)

Zuerst entdeckt wurde CD40L auf aktivierten T-Zellen, wo es mit den CD40-Rezeptoren auf B-Zellen interagiert, um die B-Zell-Aktivierung, Proliferation und den Antikörperklassenwechsel zu induzieren. Der spätere Nachweis von CD40L auf Zellen, die im atherosklerotischen Plaque enthalten sind, legt nahe, dass CD40L auch zur Entwicklung von Läsionen und Entzündung bei Atherosklerose beiträgt. So ist CD40L sowohl als proinflammatorisches Oberflächenmolekül als auch als lösliches Zytokin (sCD40L) aktiv, das die Expression anderer Zytokine, Chemokine, Adhäsionsmoleküle, extrazellulärer Matrix abbauender Enzyme und Mediatoren des Zellüberlebens fördert. sCD40L wird dabei als prognostischer Marker bei KHK diskutiert. (Antoniades et al. 2009; Michel et al. 2017; Varo et al. 2003)

Zusammen mit membrangebundenem CD40L interagiert es mit dem CD40-Rezeptormolekül auf B-Zellen, Monozyten, Makrophagen, Endothel- und glatten Muskelzellen im Atherom, was zur Freisetzung von Matrix-Metalloproteasen führt, die anschließend die Plaque destabilisieren. Außerdem wird sCD40L nach Plättchenaktivierung freige-

setzt und löst in vaskulären Endothelzellen eine Entzündungsreaktion aus. Zusätzlich stabilisiert es Thrombozyten-Thrombozytenaggregate und initiiert nach Thrombusruptur eine weitere Thrombozytenaktivierung. (Fong et al. 2015)

Bei Patienten mit Depression werden in einzelnen Studien erhöhte Werte von CD40L und sCD40L gefunden, was zu der Vermutung Anlass gibt, dass CD40L über inflammative Prozesse als Verbindungsglied zwischen Depression und Atherosklerose fungiert. Genauere Mechanismen sind allerdings bisher noch nicht bekannt. (Neubauer et al. 2013) (Leo et al. 2006a)

### **Leptin**

Leptin ist ein von Adipozyten sezerniertes Adipokin, das vor allem an der Steuerung des Hunger- und Sättigungsgefühls beteiligt ist. So reflektiert der zirkulierende, sich proportional zur Körperfettmasse verhaltende Leptin-Spiegel direkt die Menge an Energie, die im Fettgewebe gespeichert ist. Bei Adipositas zeigen sich als Zeichen einer metabolischen Dysregulation dementsprechend typischerweise deutlich erhöhte Leptin-Werte. Dies kann zu einer Resistenz gegenüber der inhibitorischen Aktivität führen, die Leptin bei der Nahrungsaufnahme und Kontrolle des Sättigungsgefühls aufweist. Bei reduzierter Nährstoffzufuhr und dadurch bedingter Abnahme der Körperfettmasse finden sich hingegen sinkende Leptin-Werte. Das hat eine Verringerung des Gesamtenergieverbrauchs zur Folge, damit ausreichend Energie für die Funktion lebenswichtiger Organe bereitgestellt werden kann. Somit spielt Leptin eine bedeutende Rolle in der Energiehomöostase und ist wesentlich beteiligt an der Aufrechterhaltung des Gleichgewichts von Nahrungsaufnahme und Energieverbrauch. (Pérez-Pérez et al. 2017)

Darüber hinaus besitzt Leptin weitere systemische Effekte wie die Regulierung neuroendokriner, reproduktiver, hämatopoetischer und immunologischer Funktionen. So weiß man inzwischen, dass die Leptin-Expression neben der Nahrungsaufnahme auch durch verschiedene Hormone sowie Entzündungsmediatoren reguliert wird. Serumleptinspiegel korrelieren im Allgemeinen direkt mit den Insulinspiegeln und umgekehrt mit den Glukokortikoidspiegeln und erhöhen sich im Verlauf akuter Infektionen. Die proinflammatorischen Eigenschaften des Leptins sind dabei denen der Akute-Phase-Reaktanten sehr ähnlich. Leptin ist selbst auch an der Regulation der Sekretion inflammatorischer Zytokine wie  $\text{TNF}\alpha$ , IL-6 und IL-12 beteiligt. Leptin-Defizienz, beispielweise unter Hungerbedingungen, zeigt sich hingegen assoziiert mit einer beeinträchtigten Immunantwort und Thymusatrophie. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte in der Reaktion des Körpers liegen, eine Anpassung des Ausmaßes der laufenden Immunreaktionen an die Verfügbarkeit von Nährstoffen zu ermöglichen. Diese sowie eine Reihe weiterer immunregulatorischer Wirkungen weisen Leptin als Schlüsselement an der

Grenze zwischen angeborenem und erworbenem Immunsystem aus. (Iikuni et al. 2008; Pérez-Pérez et al. 2017)

Neben der Funktion als proinflammatorisches Zytokin, das dem Wirt gegen Infektionen hilft, gibt es inzwischen jedoch auch zunehmend Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Leptin und einem erhöhten Risiko für chronische Entzündungskrankheiten. Adipositas beispielsweise wird begleitet von einem niedriggradig proinflammatorischen Zustand, der die Entwicklung chronischer und degenerativer Erkrankungen fördert. Leptin ist eines der Adipokine, die diesen entzündungsfördernden Zustand vermitteln, wodurch die Rekrutierung von Monozyten zur Intima gefördert, die Bildung von Schaumzellen in Makrophagen ausgelöst und die Sekretion proinflammatorischer und atherogener Zytokine induziert wird. So kann dieser chronische Entzündungszustand eines der Bindeglieder zwischen Fettleibigkeit und kardiovaskulären Erkrankungen sein. Hingegen kann die Wirkung von Leptin, welche die NO-Produktion erhöht, sowohl schützende als auch schädliche Auswirkungen auf die Endothelzellen haben, da sowohl die endotheliale NO-Synthase aktiviert als auch die Expression und Aktivität der induzierbaren NO-Synthase erhöht werden. (Pérez-Pérez et al. 2017)

Obwohl mehrere klinische Studien die Rolle des Leptins bei kardiovaskulären Erkrankungen stützen, haben andere Studien keine klinisch relevante Assoziation gezeigt. Weitere Studien sind notwendig, um diesbezüglich eindeutige Aussagen über die Auswirkungen des Leptins treffen zu können. (Iikuni et al. 2008; Martin et al. 2008; Pérez-Pérez et al. 2017)

Aber auch die Regulierung anderer physiologischer Prozesse durch Leptin wird zunehmend beforscht, wie z.B. dessen Bedeutung im Zusammenhang mit Depression. Der Leptin-Rezeptor LepRb ist in denjenigen Gehirnbereichen besonders stark exprimiert, die an der Kontrolle von Stimmung und Emotionen beteiligt sind, wie dem Hippocampus, dem Cortex und der Amygdala. In Tierversuchen wird in der Folge chronischen Stresses ein vom Körpergewicht unabhängiger verminderter Leptin-Basalwert festgestellt. Außerdem kann bei Leptin-Gabe ein antidepressiver Effekt beobachtet werden. (Lu 2007)

Auf den Menschen bezogen kann man aufgrund der bisherigen Erkenntnisse jedoch noch keine eindeutigen Aussagen treffen. Es existieren sowohl Studien, die keinen Unterschied des Leptin-Wertes bei depressiven und gesunden Probanden feststellen, als auch Studien, die einerseits bei Depression einen höheren, andererseits einen niedrigeren Leptin-Wert ausmachen. Erklärt werden könnten die widersprüchlichen Ergebnisse zum einen durch die Effekte verschiedener Faktoren wie Alter, Geschlecht, Stichprobengröße, Körpermassenstatus und Komorbiditäten auf den Leptin-Spiegel, zum anderen könnte Leptininsuffizienz nur in einer Subpopulation depressiver Patienten relevant sein. Des Weiteren gibt es Überlegungen, die einer Leptinresistenz bei Adipositas einen

depressiven Effekt zuschreiben, was zur bekannten Assoziation von Übergewicht und Depression passen würde. Somit könnte sowohl Leptininsuffizienz als auch Leptinresistenz zur Anfälligkeit für Depression beitragen, jedoch liegen bisher noch keine Erkenntnisse über die genauen Mechanismen vor. (Lu 2007; Milaneschi et al. 2014)

### **Myeloperoxidase (MPO)**

Die Myeloperoxidase (MPO) ist ein lysosomales Enzym aus der Gruppe der Peroxidasen. Sie spielt eine wichtige Rolle bei der Abwehr von Mikroorganismen, wobei sich zunehmend abzeichnet, dass die MPO auch in der Pathogenese vaskulärer inflammatorischer Erkrankungen wie der Atherosklerose involviert ist. Hauptsächlich lokalisiert ist die MPO in den azurophilen Granula polymorphkerniger neutrophiler Granulozyten, wo sie bis zu 5% des Gesamteiweißes ausmacht. Daneben ist sie in geringerer Menge auch in Monozyten und Gewebsmakrophagen, wie Kupffer-Zellen der Leber und Mikroglia, sowie in Körnerzellen und Pyramidenzellen des Hippocampus zu finden. (Lau und Baldus 2006)

Die Myeloperoxidase dient den Zellen zur Katalyse reaktiver Sauerstoff- und Stickstoffspezies. Dazu ist ein „MPO-System“ notwendig, das aus MPO selbst sowie aus Wasserstoffperoxid ( $H_2O_2$ ) und einem oxidierbaren Ko-Faktor besteht. Es katalysiert die Umsetzung des in den neutrophilen Granulozyten gebildeten  $H_2O_2$  mit Chloridionen zur hochreaktiven, bakteriziden hypochlorigen Säure (HOCl). Bei akuten entzündlichen Erkrankungen wie Infektionen führt die Stimulation von Leukozyten zur Freisetzung von MPO in den extrazellulären Raum, weswegen ihre Plasmakonzentration als ein spezifischer Index der Leukozytenaktivierung betrachtet werden kann. (Lau und Baldus 2006; Teng et al. 2017)

Neben ihrer Rolle in der Immunantwort werden erhöhte MPO-Konzentrationen in atherosklerotischen Plaques nachgewiesen. Auch eine Assoziation zwischen der Höhe der MPO-Werte und der Schwere von koronaren Ereignissen wird vermutet. Dabei wirken verschiedene Pathomechanismen an der Verbindung von MPO und KHK mit. Zum einen spielt MPO eine Rolle in der Oxygenierung von Lipoproteinen. So konnte gezeigt werden, dass die HOCl auch als Oxidans des low density lipoproteins (LDLs) und des high density lipoproteins (HDLs) dient. Chloriertes und nitriertes LDL wird daraufhin bevorzugt von Makrophagen aufgenommen, die sich in der Folge zu proatherogenen Schaumzellen differenzieren (Li et al. 2017). Zum anderen katalysiert die MPO die Reaktion von Thyrosin-Resten in Apolipoprotein A1 (ApoA1), was die Elimination des Cholesterols aus dem Kreislauf behindert. Einen weiteren Punkt stellt der Stickstoffmonoxid-Stoffwechsel dar. Nach Sezernierung bindet die MPO mit hoher Affinität an die Gefäßwand und akkumuliert in der subendothelialen Matrix. Die MPO oxidiert daraufhin NO in pathophysiologisch relevantem Ausmaß, wodurch



dessen vasodilatatorischer und antiinflammatorischer Effekt sinkt, und trägt so zu einer ausgeprägten Thrombogenität der koronaren Gefäße und veränderten Hämodynamik bei. Außerdem erfolgt über HOCl eine Schädigung der extrazellulären Matrix der atherosklerotischen Plaque. Die Aktivierung der Matrix-Metalloproteasen (MMPs) und gleichzeitige Inaktivierung von Inhibitoren der MMPs fördern eine Schwächung der fibrösen Kappe. Durch diese und weitere Mechanismen trägt die MPO zur Entstehung endothelialer Dysfunktionen, zu der Generierung atherogener Lipoproteine, der Initiati-on von Atherosklerose, zu Plaqueruptur und einem gestörten ventrikulären Remodeling bei und rückt damit zunehmend in den Fokus als kardialer Prognosemarker. (Fong et al. 2015; Lau und Baldus 2006; Teng et al. 2017; Wang et al. 2017)

Zusätzlich wird die MPO auch im Zusammenhang mit Depression diskutiert. Als Zeichen einer Dysregulation des Immunsystems ergeben Studien erhöhte MPO-Werte bei depressiven Patienten (Vaccarino et al. 2008). Talarowska et al. 2015 zeigen eine signifikant höhere MPO-Genexpression auf mRNA- und Proteinebene bei einer Patientengruppe mit rezidivierender depressiver Störung. Weiterhin liefert die Studie Hinweise, dass das MPO-Enzym-kodierende Gen und die MPO-Expression für die Regulation kognitiver Funktionen wichtig sind und bringt erhöhte MPO-Spiegel mit kognitiven Defiziten in Verbindung.

## **1.2 Fragestellung: Beeinflussbarkeit von Inflammationsparametern durch psychosoziale Aspekte bei depressiven KHK-Patienten**

Wie oben beschrieben, werden die Inflammationsparameter Adiponectin, CD40L, Leptin und MPO sowohl mit der Progression der KHK als auch mit psychosozialer Belastung in Verbindung gebracht und als möglicher verbindender Pathomechanismus diskutiert.

Das Zusammenspiel von psychosozialem Stress und inflammativen Vorgängen legt nahe, dass eine erfolgreiche psychotherapeutische Intervention die Inflammationsparameter betroffener Patienten senken könnte.

Depressive Symptome können durch eine kurzzeitige psychodynamische Psychotherapie signifikant reduziert werden (Bressi et al. 2010; Driessen et al. 2010; Driessen et al. 2015; Leichsenring 2001). Für eine erfolgreiche Immunmodulation durch Psychotherapie weisen bisherige Studien jedoch nur mäßige Effekte auf. Die Metaanalyse Miller und Cohen 2001 ergibt beispielsweise nur schwache Hinweise darauf, dass psychotherapeutische Interventionen Immunparameter zuverlässig verändern könnten. Die Studie Gazal et al. 2013 zeigt eine signifikante Abnahme der IL-6-Spiegel nach kognitiv-behavioraler Therapie. Moreira et al. 2015 zeigen eine signifikante Abnahme von IL-6 und TNF $\alpha$  nach kognitiver Verhaltenstherapie, nicht aber nach narrativer kognitiver Therapie.

Eine Reduktion der inflammatorischen Parameter IL-6 und TNF $\alpha$  nach psychodynamischer Kurzzeitpsychotherapie wird erstmals in der Studie von Del Grande da Silva et al. 2016 festgestellt.

Spezifisch auf depressive KHK-Patienten bezogen gibt es bisher nur wenige Erkenntnisse. In der Studie Bot et al. 2011 werden 122 Patienten mit KHK und schwerer Depression über zehn Wochen mit Sertralin und Omega-3-Fettsäuren oder Sertralin und einem Placebo behandelt. Die Ausgangswerte der Inflamationsparameter hs-CRP, IL-6 und TNF $\alpha$  korrelieren dabei nicht mit dem Verlauf der Depression. Weder das Ansprechen auf die Behandlung noch die Remission der Depression werden durch das Grundniveau der Inflamationsparameter vorhergesagt. Der Verlauf der Inflamationsparameter hs-CRP, IL-6 und TNF $\alpha$  korreliert nicht mit der Änderung der Depressivität gemessen anhand des Beck-Depressions-Inventars, jedoch ist die Veränderung des hs-CRP schwach mit der Veränderung der Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) korreliert ( $r=0,20$ ).

In der Studie Carney et al. 2016 werden 157 Patienten mit stabiler KHK und moderater bis schwerer Depression über 16 Wochen mit kognitiver Verhaltenstherapie und gegebenenfalls zusätzlich einer antidepressiven Medikation behandelt. Gemessen werden unter anderem die Inflamationsparameter CRP, IL-6 und TNF $\alpha$ . Der Verlauf des Inflamationsparameters CRP korreliert mit der Veränderung der Depressivität, jedoch ist diese Beziehung nach Berücksichtigung möglicher Störfaktoren nicht signifikant. Weder IL-6 noch TNF $\alpha$  korrelieren mit der Veränderung der Depressivität. Während TNF $\alpha$  sich über die Zeit wenig verändert, ist IL-6 nach Behandlung entgegen der Erwartungen signifikant höher und CRP geringfügig signifikant höher. Keiner der drei Marker steht mit dem Ansprechen auf die Behandlung in Zusammenhang.

Ziel dieser Arbeit ist, den Einfluss soziodemographischer und psychosozialer Faktoren sowie die Auswirkung einer psychotherapeutischen Intervention auf Höhe und Verlauf der Inflamationsparameter Adiponectin, CD40L, Leptin und MPO bei einer Gruppe depressiver KHK-Patienten zu untersuchen.

Zielvariablen der Baseline-Auswertungen sind die Höhe der proinflammatorischen Parameter CD40L, MPO und Leptin und des antiinflammatorischen Adiponectins. Zielvariable der longitudinalen Analysen ist eine Abnahme der entzündlichen Aktivität auf Ebene der einzelnen Parameter, also eine Reduktion der proinflammatorischen Parameter CD40L, MPO und Leptin und eine Erhöhung des antiinflammatorischen Adiponectins.

Folgende Hypothesen sollen überprüft werden:

**Hypothese 1 (H1):** Soziodemographische Aspekte spiegeln sich in unterschiedlichen Werten der Inflammationsparameter wider.

**1a:** Die Inflammationsparameter Adiponectin, CD40L, Leptin und MPO zeigen altersabhängig unterschiedliche Werte.

**1b:** Die Werte der Inflammationsparameter Adiponectin, CD40L, Leptin und MPO sind für Frauen und Männer unterschiedlich.

**Hypothese 2 (H2):** Psychosoziale Aspekte spiegeln sich in unterschiedlichen Werten der Inflammationsparameter wider.

**2a:** Bei stärker Depressiven zeigen sich im Vergleich zu weniger stark Depressiven zu Studienbeginn höhere Werte für CD40L, Leptin und MPO und niedrigere Werte für Adiponectin.

**2b:** Bei Patienten mit Typ-D-Persönlichkeit zeigen sich im Vergleich zu Patienten ohne Typ-D-Persönlichkeit zu Studienbeginn höhere Werte für CD40L, Leptin und MPO und niedrigere Werte für Adiponectin.

**2c:** Bei Patienten mit schlechterer Lebensqualität zeigen sich im Vergleich zu Patienten mit höherer Lebensqualität zu Studienbeginn höhere Werte für CD40L, Leptin und MPO und niedrigere Werte für Adiponectin.

**Hypothese 3 (H3):** Psychotherapie führt zu einer Abnahme der entzündlichen Aktivität auf Ebene der einzelnen Parameter. In der Interventionsgruppe findet sich im Vergleich zur Kontrollgruppe ein stärkerer Rückgang der entzündlichen Aktivität der Inflammationsparameter CD40L, Leptin und MPO sowie ein höherer Anstieg des antiinflammatorisch wirkenden Adiponectins.

**Hypothese 4 (H4):** Die Änderung der Depressivität im Studienverlauf spiegelt sich in unterschiedlichen Werten der Inflammationsparameter wider. Bei einem Rückgang der Depressivität zeigt sich im Vergleich zu Patienten, deren Depressivität zugenommen hat, auch ein stärkerer Rückgang der entzündlichen Aktivität der Inflammationsparameter CD40L, Leptin und MPO sowie ein höherer Anstieg des antiinflammatorisch wirkenden Adiponectins.



---

<b>2.1</b>	<b>Datenerhebung auf Basis der SPIRR-CAD-Studie . . . . .</b>	<b>15</b>
2.1.1	Studiendesign . . . . .	16
2.1.2	Psychosoziale Datenerhebung . . . . .	18
<b>2.2</b>	<b>Messmethodik der Inflammationsparameter . . . . .</b>	<b>21</b>
<b>2.3</b>	<b>Statistische Verfahren in der Studie . . . . .</b>	<b>22</b>
2.3.1	Kruskal-Wallis-Test . . . . .	22
2.3.2	Rangkorrelationsanalyse nach Spearman . . . . .	23
2.3.3	McNemar-Test . . . . .	23
2.3.4	Wilcoxon-Test . . . . .	24
2.3.5	Einfaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung . . . . .	24

Das folgende Kapitel beinhaltet die Beschreibung der Studiengruppe, die Erhebung der Daten sowie die angewandten statistischen Methoden.

## **2.1 Datenerhebung auf Basis der SPIRR-CAD-Studie**

Die Datenerhebung der vorliegenden Arbeit fand auf Basis der SPIRR-CAD-Studie statt. Es konnten soziodemografische und psychosoziale Daten der Studie genutzt und die Gewinnung der Blutproben im Kontext der Studie durchgeführt werden. Die SPIRR-CAD-Studie („A Stepwise Psychotherapy Intervention for Reducing Risk in Coronary Artery Disease“) ist eine prospektive multizentrische Psychotherapie-Studie, deren Ziel die Untersuchung der Wirkung von psychotherapeutischen Interventionen auf Depressionssymptome bei KHK-Patienten war. Die kontrollierte Interventionsstudie wurde von 2008 bis 2011 an 10 Studienzentren in Deutschland durchgeführt. Patienten, die primär zur Diagnostik und/oder Therapie einer KHK aufgenommen wurden und gleichzeitig Symptome einer Depression zeigten, wurden randomisiert, um die Wirkung

einer stufenweise durchgeführten psychotherapeutischen Intervention im Vergleich zur herkömmlichen kardiologischen Betreuung untersuchen zu können. Primärer Endpunkt war die Reduzierung von Depressionssymptomen, gemessen anhand der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) 18 Monate nach Studieneinschluss. Erweiternd soll nun als sekundärer Endpunkt die Veränderung des Immunstatus der Probanden untersucht werden. Die Studie wurde in Übereinstimmung mit den Good Clinical Practice Guidelines (ICH-GCP) sowie entsprechend den Prinzipien der Deklaration von Helsinki durchgeführt und von allen lokalen Ethikkommissionen der teilnehmenden Zentren genehmigt. Alle Patienten gaben vor der Aufnahme eine schriftliche Einverständniserklärung. (Albus et al. 2011)

### 2.1.1 Studiendesign

Die SPIRR-CAD-Studie ist eine randomisierte, kontrollierte Studie mit zwei parallelen Armen: einer Interventions- und einer Kontrollgruppe. Die Rekrutierung erfolgte in einem zweistufigen Screening-Verfahren. In einem ersten Schritt wurden konsekutiv Patienten mit bekannter KHK, die diesem psychologischen Screening zustimmten, mit Hilfe der Hospital Anxiety and Depression Scale - Deutsche Version (HADS-D) auf Depressionssymptome getestet. Ausschlusskriterien wurden den Patientenakten entnommen. In einem zweiten Schritt wurden Patienten, die einen HADS-D-Score größer 7 aufwiesen, gebeten, an der Hauptstudie teilzunehmen. Bei Zustimmung erfolgte das Strukturierte Klinische Interview für DSM-IV (SKID; Wittchen et al. 1997) und, sofern sich weiterhin keine Ausschlusskriterien zeigten, der Einschluss in die Studie. Beiden Studienarmen wurde die gleiche Anzahl an Probanden zugeteilt. Alle Patienten erhielten die übliche kardiologische Behandlung, die Möglichkeit der Verschreibung von Psychotherapie oder Antidepressiva außerhalb der Studie blieb unbelangt. Mit Patienten der Interventionsgruppe wurden nach Randomisierung drei manualisierte psychotherapeutische Einzelgespräche geführt, die auf Krankheitsbewältigung und supportive Maßnahmen fokussierten. Anschließend erfolgte eine Re-Evaluierung der Einschlusskriterien, wobei bei persistierender Depression den Patienten weitere 25 Einheiten manualisierter psychodynamisch orientierter Gruppenpsychotherapie angeboten wurden. Im Gegensatz dazu erhielt die Kontrollgruppe neben der üblichen kardiologischen Behandlung lediglich ein Informationsgespräch, das generelle Aspekte des Lebens mit KHK aufgriff. Der Studienablauf ist im Flussdiagramm 2.1 dargestellt.

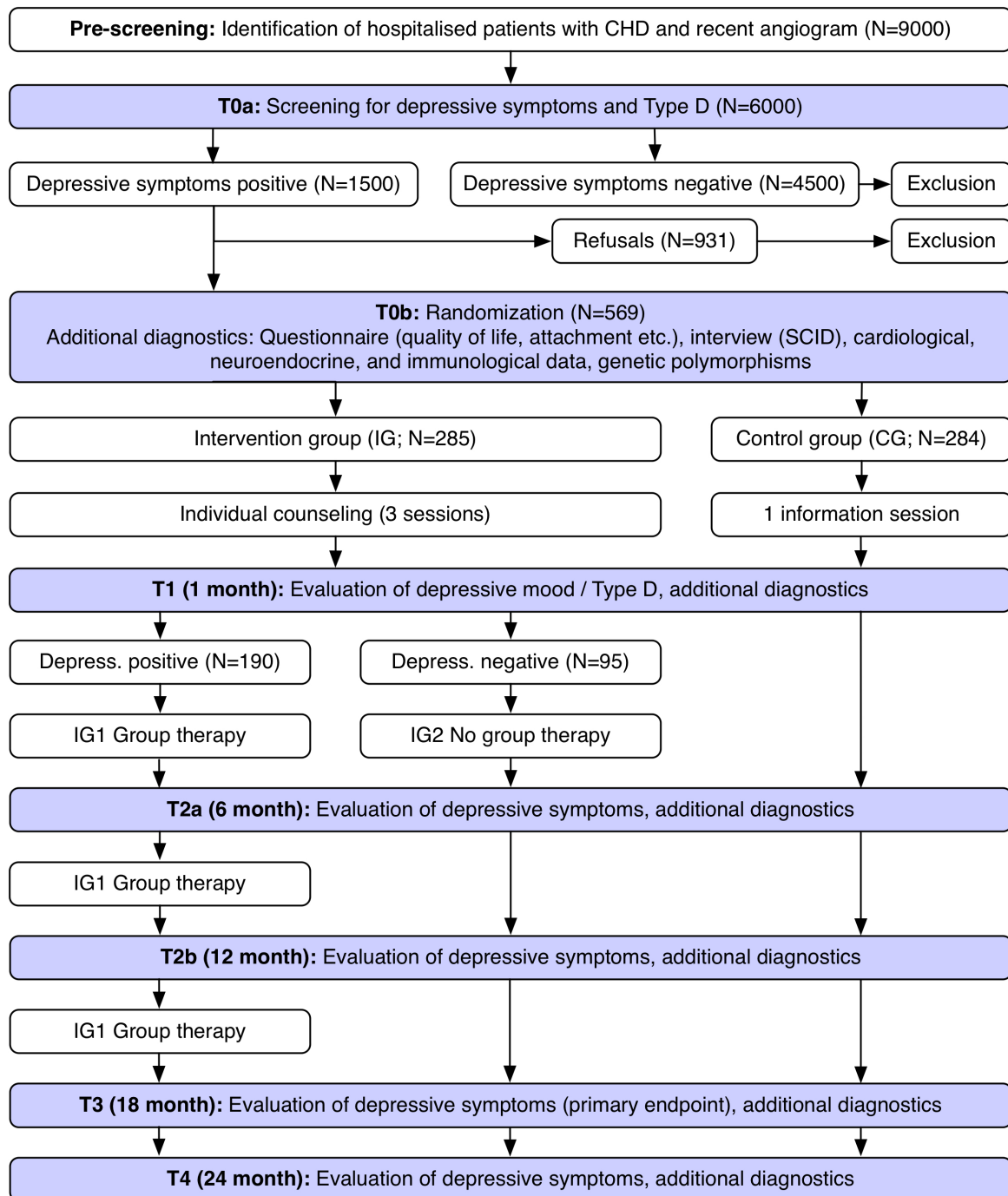


Abbildung 2.1: Studienablauf der SPIRR-CAD-Studie (nach (Albus et al. 2011))

Eingeschlossen wurden Frauen und Männer zwischen 18 und 75 Jahren mit manifester KHK (von stabiler Angina Pectoris bis zum akuten Myokardinfarkt) und aktuellem Koronarangiogramm, das eine Stenose von mindestens 50% zeigte, sowie einem Depressionspotential >7 in der HADS-D.

Ausschlusskriterien waren ungenügende Deutschkenntnisse, eine schwere Herzinsuffizienz (LVEF <20% oder NYHA-Klasse IV), andere lebensbedrohliche Erkrankungen, schwere chronisch entzündliche Erkrankungen, schwere depressive Episoden gemäß dem Strukturierten Klinischen Interview für DSM-IV (SKID), akute Suizidalität und andere schwerwiegende psychische Erkrankungen wie bipolar affektive Störungen, Psychosen, Demenzen, Drogen- und Alkoholabusus.

In die Studie eingeschlossen wurden 569 Patienten. Für die vorliegende Auswertung wurden Daten von 553 Patienten genutzt, von denen sowohl Angaben in wenigstens einem psychodiagnostischen Fragebogen als auch mindestens ein Inflammationswert vorlag. Eine Übersicht über deren Zuteilung zu den Studienarmen gibt Tabelle 2.1.

Tabelle 2.1: Studienarme

	<i>n</i>	in %
Interventionsgruppe	279	50,1
Kontrollgruppe	274	49,9
<b>Gesamt</b>	<b>553</b>	<b>100,0</b>

### 2.1.2 Psychosoziale Datenerhebung

In der SPIRR-CAD-Studie wurden mit Sicht auf die verschiedenen Fragestellungen eine Reihe von psychosozialen Daten erhoben. Im Folgenden werden die vier für diese Arbeit relevanten Fragebögen HADS-D, HAM-D, Type-D scale (DS14) und Short Form 36 Health Survey Questionnaire (SF36) vorgestellt.

#### **Hospital Anxiety and Depression Scale - Deutsche Version (HADS-D)**

Das Screening auf Depressionssymptome zur Rekrutierung der Studiengruppe erfolgte mit Hilfe der HADS-D. Der Selbstbeurteilungstest HADS wurde erstmals von Zigmond und Snaith 1983 veröffentlicht. Die deutsche Version, die in der SPIRR-CAD-Studie genutzt wird, wurde Anfang der 1990er Jahre von Herrmann-Lingen und Buss entwickelt (Snaith et al. 1995). Sie wurde speziell für die Erfassung psychischer Beeinträchtigungen bei körperlich erkrankten Patienten entwickelt und kann als Screeningverfahren, zur



Schweregradbestimmung oder auch zur Verlaufsbeurteilung eingesetzt werden. Auf zwei Subskalen mit je sieben Items werden die Ausprägung ängstlicher und depressiver Symptome in der vorausgegangenen Woche mittels Selbstbeurteilung erfasst. Die Fragen sind je mit einer vierstufigen Likert-Skala zu beantworten (0 bis 3 Punkte). Für jede Subskala kann ein Summenscore gebildet werden, der zwischen 0 und 21 Punkten liegt. Pro Subskala wird maximal ein fehlendes Item akzeptiert. Für die Bewertung der Ergebnisse wird dabei meist ein Cut-off von  $>7$  gewählt, so auch hier. (Herrmann-Lingen et al. 2010)

Insbesondere in den europäischen Ländern ist die HADS ein weit verbreitetes Standardverfahren zum Screening sowie zur Verlaufsdocumentation und hat bewährte psychometrische Eigenschaften. (Herrmann 1997)

Stafford et al. 2007 zeigen, dass die HADS zufriedenstellende Ergebnisse im Screening von KHK-Patienten auf Depression aufweist. Bei dem gewählten Cut-off erweist sich der Test ausreichend sensitiv und spezifisch.

### **Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D)**

Die Schweregradeinteilung der Depression wurde mit Hilfe der Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) vorgenommen. Das von Hamilton 1960 entwickelte Fremdbeurteilungsverfahren enthielt ursprünglich 17 Testaussagen, und wurde später auf 21 Symptome erweitert. Im Rahmen der SPIRR-CAD-Studie wurde die deutsche Version (CIPS 1977) verwendet. Zu den abgefragten Kategorien, die den traditionellen klinischen Depressionssymptomen entsprechen, zählen depressive Stimmung, Schuldgefühle, Suizidalität, Einschlafstörungen, Durchschlafstörungen, Schlafstörungen am Morgen, Beeinträchtigung der Arbeit und sonstiger Tätigkeiten, depressive Hemmung, Erregung, psychische und somatische Angst, gastrointestinale Symptome, allgemeine körperliche Symptome, Genitalsymptome, Hypochondrie, Gewichtsverlust, Krankheitseinsicht, Tagesschwankungen, Depersonalisation und Derealisation, paranoide Symptome und Zwangssymptome. Als zeitlicher Rahmen dient dabei die Beurteilung der vorausgegangenen Woche. Für die meisten Studien wird, der Empfehlung Hamiltons folgend, die 17-Item Version verwendet, so auch hier. Die Symptomschweregrade der Items sind operational definiert, wobei der Untersucher die Einteilung auf Grund von Inhalt, Mimik, Gestik und anderer Auffälligkeiten vornimmt. Für neun Items steht eine fünfstufige Skala zur Verfügung (0 bis 4 Punkte), die restlichen Items werden durch drei Stufen bewertet (0 bis 2 Punkte). Aus den gewählten Punktwerten wird ein Summenscore gebildet, der sich zwischen 0 und 52 bewegt (HAMILTON 1960). Für die Auswertung der HAM-D existieren keine validierten Cutoff-Werte. In der vorliegenden Untersuchung wurde eine dichotomisierte Form angewandt, welche die Kategorien *keine*

und leichte Depression (bis 14 Punkte) sowie mittelschwere oder schwere Depression (über 14 Punkte) bildet.

Die Reliabilität des Tests ist zufriedenstellend, die Interraterreliabilität gut. Die Validität der Skala wird zwar diskutiert, jedoch ist die Hamilton-Skala für Depression das am weitesten verbreitete Instrument zur Fremdeinschätzung der Schwere der Depression (Angus 1996). Der HAM-D wird insbesondere auch zur Einschätzung der Verbesserung oder Remission einer Depression bei KHK-Patienten empfohlen (Davidson et al. 2006).

### **Type-D scale (DS14)**

Die DS14 ist ein 14 Items umfassender Selbstbeurteilungstest und das Standardinstrument zur Bestimmung der Typ-D-Persönlichkeit (Denollet 2005, deutsche Version Grande et al. 2004). Der Test enthält die zwei Subskalen *Negative Affektivität* und *Soziale Inhibition*, wobei der Patient angewiesen wird, insgesamt 14 Aussagen, 7 je Subskala, zu seiner Persönlichkeit anhand einer fünfstufigen Likert-Skala zu treffen (von 0 = „trifft überhaupt nicht zu“ bis 4 = „trifft voll und ganz zu“). Für die Auswertung werden die jeweils notierten Punkte addiert, der Maximalwert entspricht für beide Subskalen je 28 Punkten. Ein Patient wird als Typ-D-Persönlichkeit eingestuft, wenn er in beiden Subskalen mindestens zehn Punkte erreicht. Die deutsche Version der DS14 wird als ökonomisch, valide und als geeignet zur Erfassung der Typ-D-Persönlichkeit bewertet (Grande et al. 2004). Auch für die klinische Gruppe der KHK-Patienten erweist sich die DS14 als geeignetes Messinstrument (Emons et al. 2007).

### **Short Form 36 Health Survey Questionnaire (SF36)**

Der SF36 (deutsche Version Bullinger und Kirchberger 1995) ist ein krankheitsunspezifischer Fragebogen zur subjektiven Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Er lässt sich konzeptuell in die beiden Bereiche „körperliche Gesundheit“ und „psychische Gesundheit“ gliedern und erfasst insgesamt folgende acht Dimensionen (Skalen): körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden. Der Test umfasst insgesamt 36 Fragen (Items), die entweder binär mit „Ja“ bzw. „Nein“ oder mit bis zu sechsstufigen Likert-Skalen zu beantworten sind. Die Auswertung ist international standardisiert. Die Werte für die Antwort der jeweiligen Items pro Skala werden addiert, wobei im Vorfeld bei einigen Items eine Umkodierung bzw. Rekalibrierung erforderlich ist. Anschließend werden die Ergebnisse der acht Skalen in Werte zwischen 0 und 100 transformiert, um einen Vergleich der Skalen miteinander zu ermöglichen. Weiterhin besteht die Möglich-

keit, auf höherer Ebene zwei Summenskalen, die körperliche Summenskala (KSK) und die psychische Summenskala (PSK), zu bilden. Auch hier erfolgt eine Transformation der Werte auf eine Skala zwischen 0 und 100. Die Skalenwerte stellen eine Quantifizierung der subjektiven Gesundheit des Patienten dar, wobei niedrige Summenwerte mit einer schlechten Lebensqualität, höhere Werte entsprechend mit einer besseren Lebensqualität einhergehen. Die psychometrischen Eigenschaften des Tests hinsichtlich der Reliabilität, Validität und Sensitivität werden als exzellent beschrieben (Bullinger et al. 1995; Bullinger 2000). Auch für die klinische Gruppe der KHK-Patienten erweist sich der SF36 als geeignetes Messinstrument (Failde und Ramos 2000).

## 2.2 Messmethodik der Inflammationsparameter

Die venöse Blutentnahme fand im Rahmen der SPIRR-CAD-Studie zum Zeitpunkt T0b (Einbeziehung in die Studie) und T3 (18 Monate nach Studieneinschluss) unter standardisierten Bedingungen statt. Es wurde jeweils ein Citratröhrchen [ca. 4ml Blut] abgenommen. Nach spätestens fünfzehn Minuten begann die Zentrifugation der Primärröhrchen unter Raumluftbedingungen, entsprechend der in den jeweiligen Labors etablierten Standardbedingungen (z.B. 10 Min. bei 1500 x g). Nach der ersten Zentrifugation wurde das Citratplasma in ein leeres Röhrchen abpipettiert und ein zweites Mal zentrifugiert. Anschließend wurde das gewonnene Citratplasma in geeignete Sekundärröhrchen aliquotiert und bei -70°C gelagert. Zur weiteren Lagerung erfolgte ein Transport der Proben bei ununterbrochener Kühlung von den verschiedenen Studienzentren in das Labor des Deutschen Herzzentrums in München. Zur Vermeidung von Schwankungseffekten fand die Analyse der Proben eines Patienten von T0 und T3 gleichzeitig statt. Alle Inflammationsparameter wurden mittels „Sandwich“-ELISA-Technik quantifiziert. Dabei werden zwei Antikörper verwendet, die beide spezifisch an ein nachzuweisendes Antigen binden. Der primäre Antikörper ("capture antibody") wird an eine Mikrotiterplatte gebunden. Die antigenhaltige Probelösung wird dann in die Vertiefungen ("wells") gegeben, die Platte inkubiert und anschließend gewaschen. Dadurch werden die ungebundenen Anteile entfernt, es bleiben die an die capture antibody gebundenen Antigene. Anschließend wird ein zweiter Antikörper ("detection antibody") zugegeben, der an anderer Stelle an das Antigen bindet und meist mit einem Enzym gekoppelt ist. Es entsteht ein Antikörper-Antigen-Antikörper-Komplex. Die Platte wird erneut gewaschen und daraufhin ein zum Enzym passendes Substrat zugegeben. Die Enzymaktivität kann nun photometrisch erfasst werden und ist proportional zur Menge des gebundenen Antigens.

Folgende Test-Sets wurden verwendet:

**Adiponectin:** Human Adiponectin/Acrp30 DuoSet ELISA (DY1065 von R&D Systems, Minneapolis, MN, USA)

**CD40L:** Human CD40 Ligand/TNFSF5 DuoSet ELISA (DY617 von R&D Systems, Minneapolis, MN, USA)

**Leptin:** Human Leptin DuoSet ELISA (DY398 von R&D Systems, Minneapolis, MN, USA)

**MPO:** Myeloperoxidase (IDK® Myeloperoxidase) [MPO], ELISA (K 6631B von Immundiagnostik AG, Bensheim, Deutschland)

Alle Analysen erfolgten gemäß des Herstellerprotokolls.

## 2.3 Statistische Verfahren in der Studie

Die Ergebnisse der Labormessungen wurden in Papierform aus dem Labor übernommen, zweifach vor der elektronischen Dateneingabe überprüft und anschließend mit Microsoft Excel verwaltet. Die statistischen Auswertungen wurden mit SPSS („Statistical Package for the Social Sciences“) Version V23 durchgeführt.

Zu den vier hier untersuchten Laborparametern existieren bisher keine validierten Grenzwerte, weshalb eine kontinuierliche Berechnung angewandt wurde. Die Messergebnisse der Parameter zeigten sich, auch nach Transformation, nicht normalverteilt. Daher wurden die Berechnungen anhand nicht-parametrischer Tests durchgeführt.

Die deskriptiven Daten wurden mittels absoluter und relativer Häufigkeit sowie Mittelwert ( $M$ ), Median ( $Mdn$ ) und Standardabweichung ( $SD$ ) dargestellt. Zum Vergleich mehrerer unabhängiger Stichproben wurden der Kruskal-Wallis-Test angewandt, die Korrelation zweier Variablen mittels der Rangkorrelationsanalyse nach Spearman festgestellt und abhängige Stichproben anhand des Wilcoxon-Tests bzw. einer einfaktoriellen Varianzanalyse untersucht.

Als Ausreißer wurden alle Messwerte ab vier Standardabweichungen vom Mittelwert nach oben definiert und aus den Analysen ausgeschlossen, als statistisch signifikant p-Werte kleiner als 0,05 festgelegt.

### 2.3.1 Kruskal-Wallis-Test

Der Kruskal-Wallis-Test, auch  $H$ -Test genannt, prüft, ob sich die zentralen Tendenzen mehrerer unabhängiger Stichproben voneinander unterscheiden. Er wird verwendet, wenn die Voraussetzungen für eine Varianzanalyse nicht erfüllt sind. Dabei beruhen die Berechnungen ausschließlich auf der Ordnung der Daten, die absoluten Abstände werden nicht berücksichtigt. Hierfür werden die einzelnen Messwerte unabhängig

von der Gruppenzugehörigkeit gemäß ihrer Größe sortiert und anschließend rangiert. Kommt ein Messwert mehrfach vor, wird ein gemeinsamer mittlerer Rang ("verbundener Rang") zugewiesen. Anschließend werden Rangsummen für die einzelnen Gruppen gebildet und an Hand derer die Teststatistik  $H$  berechnet. Der mittlere Rang gibt die Rangsumme dividiert durch die Gruppengröße wieder. Der berechnete Wert  $H$  muss sodann auf Signifikanz geprüft werden. Dabei gilt die Teststatistik im vorliegenden Fall der Stichprobengröße als asymptotisch Chi-Quadrat-verteilt. Die Teststatistik muss daher mit dem kritischen Wert der durch die Freiheitsgrade bestimmten Chi-Quadrat-Verteilung verglichen werden, der speziellen Tabellen entnommen werden kann. Ist der Betrag der Teststatistik höher als der kritische Wert, so wird der Unterschied als signifikant eingestuft. (*UZH - Methodenberatung - Kruskal-Wallis-Test* 26.09.2018)

### 2.3.2 Rangkorrelationsanalyse nach Spearman

Die Rangkorrelationsanalyse nach Spearman ist ebenso ein nicht-parametrisches Verfahren und untersucht den ungerichteten linearen Zusammenhang zweier Variablen und damit die Frage „Gibt es einen Zusammenhang zwischen zwei Variablen?“

Auch hier basiert der Test auf der Rangierung der Daten, wobei für beide Variablen je eine Rangreihe gebildet wird. Anschließend wird der Spearman-Korrelationskoeffizient  $r_{Sp}$  berechnet. Dieser kann Werte zwischen -1 und 1 annehmen. Bei  $r_{Sp} < 0$  besteht ein negativer linearer Zusammenhang, bei  $r_{Sp} > 0$  ein positiver, bei  $r_{Sp} = 0$  besteht kein Zusammenhang zwischen den Variablen. (*UZH - Methodenberatung - Rangkorrelation nach Spearman* 26.09.2018)

### 2.3.3 McNemar-Test

Der McNemar-Test zählt zur Gruppe der Chi-Quadrat-Tests. Er prüft bei einer verbundenen Stichprobe, ob eine Veränderung eingetreten ist. Dabei prüft er die Signifikanz, nicht aber die Richtung einer Abweichung. Im vorliegenden Fall wurden dieselben Patienten zu T0 und T3 untersucht, weswegen es sich um eine verbundene Stichprobe handelt. Die Ausprägung der Depression stellt das dichotome Merkmal dar, welches untersucht wurde. Um zu prüfen, ob sich über die Zeit eine signifikante Änderung des Depressionsniveaus ergeben hat, wurde die Differenz der Anzahl jener Probanden betrachtet, die zu den beiden Messzeitpunkten unterschiedliche Depressionsniveaus hatten. Die Prüfgröße  $\chi^2$  berechnet sich nach Weiß 2013 wie folgt:

$$\chi^2 = \frac{(b - c)^2}{b + c} \quad (2.1)$$

Die Quantile der  $\chi^2$ -Verteilung kann Tabellen entnommen werden. Für einen Freiheits-

grad und ein 95%-Konfidenzintervall ist  $\chi^2$  gleich 3,841. Ist die berechnete Prüfgröße größer der Quantile kann eine statistisch signifikante Veränderung angenommen werden.

### 2.3.4 Wilcoxon-Test

Für die Analyse der longitudinalen Daten hinsichtlich eines Vergleichs der Studiengruppen wurde der Wilcoxon-Test angewandt. Dieser ist ebenfalls ein nicht-parametrisches Verfahren und testet, ob die zentralen Tendenzen zweier abhängiger Stichproben unterschiedlich sind. Zunächst wird dazu für jedes Messwertpaar (im vorliegenden Fall die Laborergebnisse eines Probanden zu T0 und T3) die Differenz beider Messungen berechnet und es werden sowohl der Betrag der Differenz als auch das Vorzeichen notiert. Die absoluten Differenzen werden daraufhin mit Rängen versehen. Beträgt die Differenz eines Datenpaares 0 ("Bindung"), so wird dieses von der Rangierung ausgeschlossen. Anschließend werden die positiven und negativen Rangplätze separat notiert („Negative Ränge“ und „Positive Ränge“) und aufsummiert. Als Teststatistik  $W$  wird der kleinere der beiden Werte verwendet. Dieser muss nun auf Signifikanz geprüft werden, indem die Teststatistik mit einem kritischen Wert verglichen wird. Bei vorliegend hinreichend großer Stichprobe ist der kritische Wert asymptotisch normalverteilt und der berechnete  $W$ -Wert wird  $z$ -standardisiert. Dieser  $z$ -Wert kann alsdann auf Signifikanz geprüft werden, indem er mit dem kritischen Wert der Standardnormalverteilung ( $z$ -Verteilung) verglichen wird. Ist der Betrag der Teststatistik höher als der kritische Wert, wird der Unterschied als signifikant bewertet. (*UZH - Methodenberatung - Wilcoxon-Test* 26.09.2018)

### 2.3.5 Einfaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung

Für die Analyse der longitudinalen Daten in Bezug auf Zeit und Effekt der Depression wurde die einfaktorielle Varianzanalyse verwendet.

Sie testet, ob sich die Mittelwerte mehrerer abhängiger Stichproben voneinander unterscheiden.

Abhängige Stichproben entstanden im vorliegenden Fall durch die Messwiederholung. Jeweils zwei Messwerte der vier Inflammationsparameter (zu T0 und T3) stammen von der gleichen Person. Die Messwerte sind also durch die Person verbunden.

Zunächst werden die Quadrate der Differenzen zwischen den einzelnen Messwerten  $y_{kg}$  eines Inflammationsparameters und dem Gesamt-Mittelwert  $\bar{y}$  zur Gesamtquadratsumme  $SS_{total}$  summiert.

$$SS_{total} = \sum_{k=1}^K \sum_{g=1}^G (y_{kg} - \bar{y})^2 \quad (2.2)$$

$K$  beschreibt die Anzahl der Probanden,  $G$  die Anzahl der Messwiederholungen.

Diese Gesamtquadratsumme kann in zwei Bereiche unterteilt werden. Dem Anteil, der der Unterschiedlichkeit der Probanden zugerechnet werden kann und dem Anteil, der die Veränderungen innerhalb eines Probanden beschreibt.

Ersterer, die Quadratsumme zwischen den Personen, berechnet sich aus der Summe der quadrierten Differenzen aus dem Mittelwert eines jeden Probanden  $\bar{y}_k$  zum Gesamtmittelwert  $\bar{y}$ .

$$SS_{zwischenPersonen} = \sum_{k=1}^K (\bar{y}_k - \bar{y})^2 \quad (2.3)$$

Der zweite Anteil, die Quadratsumme innerhalb der Personen, bildet sich aus den Abweichungen der Inflammationsparameter eines Probanden zu den Messzeitpunkten  $y_{kg}$  vom persönlichen Mittelwert  $\bar{y}_k$ .

$$SS_{innerhalbPersonen} = \sum_{k=1}^K \sum_{g=1}^G (y_{kg} - \bar{y}_k)^2 \quad (2.4)$$

Der einem Probanden zuzuschreibende Anteil wird nun weiter aufgegliedert in einen Anteil, der der Messwiederholung zuzuschreiben ist und einen nicht zu erklärenden Residualwert.

$$SS_{Messwiederholung} = K \sum_{k=1}^K (\bar{y}_k - \bar{y})^2 \quad (2.5)$$

$$SS_{Residual} = \sum_{k=1}^K \sum_{g=1}^G (y_{kg} - \bar{y}_k - \bar{y} + \bar{y})^2 \quad (2.6)$$

Zur Berechnung der Teststatistik  $F$  werden nun die mittleren Quadratsummen  $MS_{Treatment}$  und  $MS_{Residual}$  benötigt. Die Quadratsummen werden dazu durch ihre jeweiligen Freiheitsgrade dividiert.

$$MS_{Messwiederholung} = \frac{SS_{Messwiederholung}}{df_{Messwiederholung}} = \frac{SS_{Messwiederholung}}{G - 1} \quad (2.7)$$

Im vorliegenden Fall entspricht somit  $SS_{Messwiederholung}$  der  $MS_{Messwiederholung}$ , da bei zwei Messzeitpunkten der Freiheitsgrad  $df_{Messwiederholung} = G - 1 = 1$  ist.

$$MS_{Residual} = \frac{SS_{Residual}}{df_{Residual}} = \frac{SS_{Residual}}{(K - 1)(G - 1)} \quad (2.8)$$

Die Teststatik F ist nun wie folgt definiert:

$$F = \frac{MS_{Messwiederholung}}{MS_{Residual}} \quad (2.9)$$

Dieser F-Wert wird schließlich mit dem kritischen Wert einer Tabellen zu entnehmenden F-Verteilung verglichen. Der Test gilt als signifikant, wenn der F-Wert höher dem kritische Wert ist.

*(UZH - Methodenberatung - Einfaktorielle Varianzanalyse (mit Messwiederholung))*



---

<b>3.1</b>	<b>Soziodemografische und medizinische Daten . . . . .</b>	<b>27</b>
<b>3.2</b>	<b>Psychosoziale Daten . . . . .</b>	<b>31</b>
3.2.1	HAM-D . . . . .	31
3.2.2	DS14 . . . . .	31
3.2.3	SF36 . . . . .	32
<b>3.3</b>	<b>Baseline-Ergebnisse . . . . .</b>	<b>33</b>
3.3.1	Inflamationsparameter . . . . .	33
3.3.2	Inflamationsparameter in Abhängigkeit von soziodemografischen Parametern . . . . .	35
3.3.3	Inflamationsparameter in Abhängigkeit von psychosozialen Parametern . . . . .	37
<b>3.4</b>	<b>Longitudinale Ergebnisse . . . . .</b>	<b>39</b>
3.4.1	Dropout-Analyse . . . . .	39
3.4.2	Änderung der Inflamationsparameter in Abhängigkeit von der Studiengruppe . . . . .	40
3.4.3	Änderung der Inflamationsparameter in Abhängigkeit von der Veränderung der Depression . . . . .	41

Das folgende Kapitel enthält die Auswertungen der soziodemografischen und medizinischen Daten, der psychodiagnostischen Fragebögen sowie die Ergebnisse der Labormessungen und der statistischen Analysen.

### 3.1 Soziodemografische und medizinische Daten

Im Rahmen der SPIRR-CAD-Studie wurde eine Reihe soziodemografischer und medizinischer Daten erfasst, die auch zur vorliegenden Auswertung genutzt wurden. Demo-

grafische Angaben lieferten die Patientenakten, weitere soziodemografische Aspekte ein Patientenfragebogen. Auch klinische Angaben wurden der Patientenakte entnommen und gegebenenfalls durch zusätzliche anamnestiche Angaben ergänzt. Psychische Störungen wurden durch geschulte Prüfer an Hand des SKID erfasst.

In den folgenden Tabellen 3.1 - 3.3 werden die soziodemografischen und klinischen Parameter der Studiengruppe dargestellt. Diese beziehen sich auf 553 Patienten, deren Daten für die vorliegende Auswertung genutzt wurden.

Tabelle 3.1 führt die demografischen Daten der Studienteilnehmer auf. In Tabelle 3.2 wird ein Überblick über das Vorkommen klassischer kardiovaskulärer Risikofaktoren in der Studienpopulation gegeben. Tabelle 3.3 fasst die kardialen Erkrankungen zusammen.

Tabelle 3.1: Soziodemografische Merkmale der Stichprobe (n = 553)

		<i>n</i>	%
Geschlechterverteilung	Männer	437	79
	Frauen	116	21
Alter	<i>M</i> 59,1 ( <i>SD</i> 9,5) Jahre		
	Min	23 Jahre	
	Max	75 Jahre	
Altersgruppen	bis 50 Jahre	112	20
	51 - 60 Jahre	183	33
	61 - 70 Jahre	189	34
	über 70 Jahre	69	13
Verheiratet (und nicht getrennt lebend)		347	66
Schulabschluss	ohne Schulabschluss	11	2,1
	Hauptschule / Volksschule	224	43,2
	Realschule (Mittlere Reife)	103	19,9
	Polytechnische Oberstufe	28	5,4
	Fachhochschulreife	43	8,3
	Hochschulreife / Abitur (Gymnasium oder EOS)	93	18,0
	anderer Schulabschluss	16	3,1
Erwerbstätigkeit	Vollzeit >35h/Woche	133	26,4
	Teilzeit 15-35h/Woche	36	7,2
	Teilzeit <15h/Woche	33	6,6
	nicht erwerbstätig	301	59,8
Sozioökonomischer Status	niedrig	223	46
	mittel	150	30
	hoch	124	25
Krankenversicherung	gesetzlich	451	82
	privat	64	12

Tabelle 3.2: Klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren

		<i>n</i>	%
BMI <sup>a</sup>	< 25	131	24
	25 - 30	241	45
	> 30	168	31
Raucher		180	33
Alkoholkonsum	gering und mäßig	501	94
	hoch	34	6
Diabetes		133	25
Hypertonie		483	89
Hyperlipidämie		463	88
Familienanamnese MI <sup>b</sup>		176	32

<sup>a</sup> Body-Mass-Index    <sup>b</sup> Myokardinfarkt

Tabelle 3.3: Koronare Herzerkrankung und weitere klinische Parameter

		<i>n</i>	%
Indikation für Studie	stabile Angina Pectoris	229	47
	instabile Angina Pectoris	143	29
	akuter MI <sup>a</sup> ohne ST-Hebung	56	12
	akuter MI mit ST-Hebung	61	13
NYHA <sup>b</sup>	I	191	36
	II	244	46
	III	93	18
	IV	4	1
Recent coronary intervention (PCI <sup>c</sup> ; CABG <sup>d</sup> )		397	72
Komorbidität	CCI <sup>e</sup> 2 oder mehr	337	61
Statine		505	91

<sup>a</sup> Myokardinfarkt    <sup>b</sup> New York Heart Association Classification

<sup>c</sup> percutaneous coronary intervention    <sup>d</sup> coronary artery bypass grafting    <sup>e</sup> Charlson Comorbidity Index

## 3.2 Psychosoziale Daten

Zunächst werden die Auswertungen der in Kapitel 2.1.2 vorgestellten psychodiagnostischen Fragebögen dargestellt.

### 3.2.1 HAM-D

In Tabelle 3.4 ist die Verteilung der Patientengruppe hinsichtlich der Hamilton Skala für Depression zu T0 gezeigt.

Tabelle 3.4: HAM-D zum Zeitpunkt T0

	T0	
	<i>n</i>	%
keine oder leichte Depression	415	75,6
mittelschwere oder schwere Depression	134	24,4
<b>Gesamt</b>	549	100,0

### 3.2.2 DS14

Das Vorhandensein von Typ-D-Merkmalen wurde anhand des DS14 getestet. Tabelle 3.5 beschreibt die Studienpopulation hinsichtlich der beiden Subskalen des DS14 zu Studienbeginn. Als Typ-D-Persönlichkeit wird ein Patient eingestuft, wenn er in beiden Subskalen mindestens 10 Punkte erreicht. *Positiv* meint hier eine Punktzahl von  $\geq 10$  in der jeweiligen Subskala, *negativ* eine Punktzahl  $< 10$ .

Tabelle 3.5: DS14 zum Zeitpunkt T0

	Negative Affektivität		Soziale Inhibition	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
positiv	498	90,1	356	64,4
negativ	55	9,9	197	35,6
<b>Gesamt</b>	553	100,0	553	100,0

### 3.2.3 SF36

Die Lebensqualität der Probanden wurde mit Hilfe des SF36 untersucht. Die Ergebnisse der beiden Summenskalen des SF36 der Studienpopulation zu Studienbeginn stellt Tabelle 3.6 dar.

Tabelle 3.6: SF36 zum Zeitpunkt T0

		SF36 KSK <sup>a</sup>	SF36 PSK <sup>b</sup>
<i>n</i>	gültig	478	478
	fehlend	75	75
<i>M</i>		37,65	38,04
<i>SD</i>		9,90	11,15

<sup>a</sup> körperliche Summenskala

<sup>b</sup> psychische Summenskala

### 3.3 Baseline-Ergebnisse

Im Folgenden wird ein Überblick über die Ergebnisse der Labormessungen und Analysen zum Zeitpunkt T0, also zu Studienbeginn, gegeben.

#### 3.3.1 Inflammationsparameter

Zunächst werden die Ergebnisse der Labormessungen dargestellt. Tabelle 3.7 zeigt die Anzahl der gemessenen Laborproben und gibt einen Überblick über die Ergebnisse der Messungen der Inflammationsparameter. Eine genauere Analyse der einzelnen Parameter erfolgt im Anschluss.

Tabelle 3.7: Inflammationsparameter zum Zeitpunkt T0

	<i>n</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>Mdn</i>	Minimum	Maximum
Adiponectin in ng/ml	535	2410,86	1578,99	2104,24	53,85	9588,84
CD40L in pg/ml	537	593,08	1153,69	137,31	2,00	5230,54
Leptin in ng/ml	532	6,00	6,41	3,80	0,31	36,41
MPO in ng/ml	532	89,46	109,53	55,39	0,44	1041,93

#### Adiponectin

Es ergab sich ein Mittelwert  $M$  von 2410,86 ng/ml mit einer Standardabweichung  $SD$  von 1578,99 ng/ml. Der Median  $Mdn$  betrug 2104,24 ng/ml. Die niedrigste gemessene Adiponectinkonzentration betrug 53,85 ng/ml, die höchste 9588,84 ng/ml. Eine graphische Darstellung der Ergebnisse ist in Abbildung 3.1 dargestellt.

#### CD40L

Die Messungen, graphisch dargestellt in Abbildung 3.2, ergaben einen Mittelwert  $M$  von 593,08 pg/ml mit einer Standardabweichung  $SD$  von 1153,69 pg/ml, der Median  $Mdn$  betrug 137,31 pg/ml. Die niedrigste gemessene CD40L-Konzentration belief sich auf 2,00 pg/ml, die höchste auf 5230,54 pg/ml.

## Leptin

Der Mittelwert  $M$  lag bei 6,00 ng/ml mit einer Standardabweichung  $SD$  von 6,41 ng/ml, der Median  $Mdn$  betrug 3,80 ng/ml. Die niedrigste gemessene Leptinkonzentration war 0,31 ng/ml, die höchste 36,41 ng/ml. Eine graphische Darstellung zeigt Abbildung 3.3.

## MPO

Es ergab sich, wie in Abbildung 3.4 dargestellt, ein Mittelwert  $M$  von 89,46 ng/ml mit einer Standardabweichung  $SD$  von 109,53 ng/ml, der Median  $Mdn$  betrug 55,39 ng/ml. Die niedrigste gemessene MPO-Konzentration lag bei 0,44 ng/ml, die höchste bei 1041,93 ng/ml.

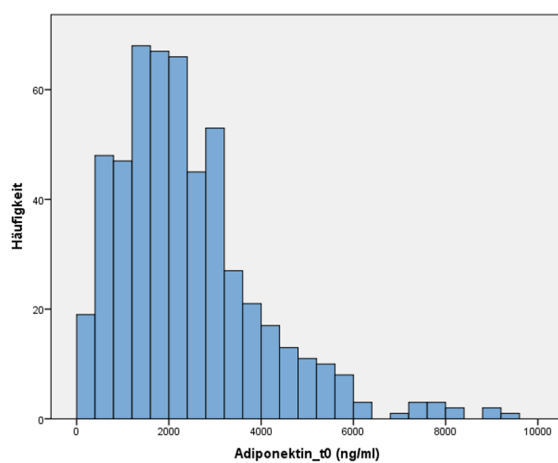


Abbildung 3.1: Adiponektin zum Zeitpunkt T0

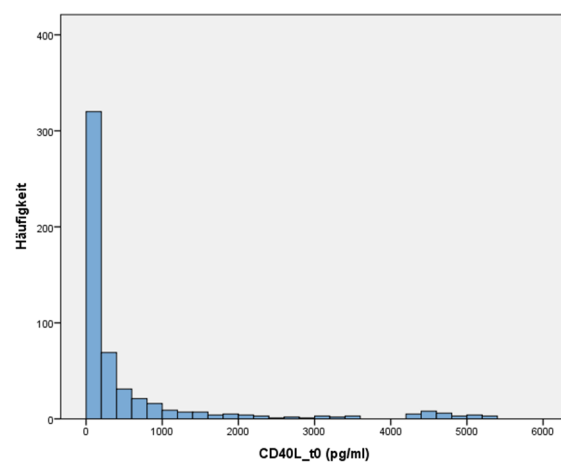


Abbildung 3.2: CD40L zum Zeitpunkt T0

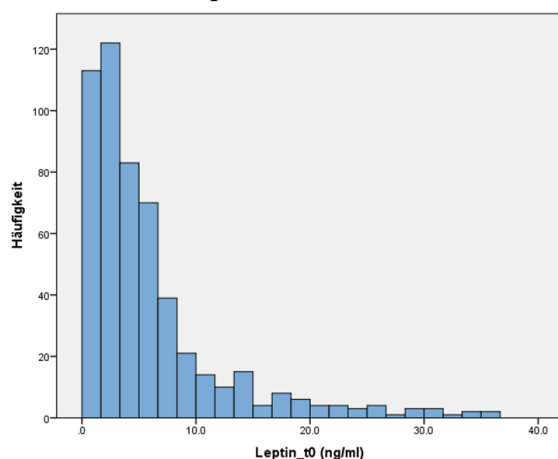


Abbildung 3.3: Leptin zum Zeitpunkt T0

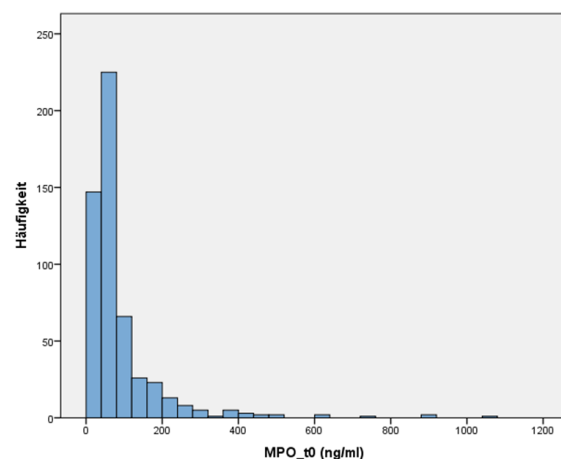


Abbildung 3.4: MPO zum Zeitpunkt T0



### 3.3.2 Inflammationsparameter in Abhängigkeit von soziodemographischen Parametern

Nachfolgend werden anhand der oben dargestellten Laboranalysen und soziodemographischen sowie psychosozialen Daten die in Kapitel 1.2 vorgestellten Hypothesen betrachtet.

Hypothese H1: Soziodemographische Aspekte spiegeln sich in unterschiedlichen Werten der Inflammationsparameter wider.

Dargestellt sind die Laborwerte der Inflammationsparameter, aufgeschlüsselt nach Altersgruppen (H1a). Tabelle 3.8 zeigt die deskriptive Statistik der Inflammationsparameter in den verschiedenen Altersklassen. Untersucht wurden die zentralen Tendenzen in den verschiedenen Altersgruppen. Lediglich Adiponectin war in den vier Altersgruppen signifikant unterschiedlich ( $p=0,002$ ). Bei Adiponectin nahmen die Laborwerte mit dem Alter zu. Die Mittelwerte von Adiponectin in den verschiedenen Altersgruppen sind in Abbildung 3.5 graphisch dargestellt. Die übrigen Inflammationsparameter zeigten keine signifikanten Unterschiede in den vier Altersgruppen.

Tabelle 3.8: Inflammationsparameter zum Zeitpunkt T0, aufgeschlüsselt nach Altersgruppen

		bis 50 Jahre	51-60 Jahre	61-70 Jahre	über 70 Jahre	p-Wert <sup>a</sup>
Adiponectin in ng/ml	<i>M</i>	1935,88	2412,41	2580,59	2684,97	0,002
	<i>SD</i>	1168,30	1679,36	1699,32	1375,93	
	<i>Mdn</i>	1849,70	2007,53	2236,30	2475,66	
CD40L in pg/ml	<i>M</i>	561,99	537,83	660,35	603,52	0,428
	<i>SD</i>	977,56	1045,20	1285,85	1303,61	
	<i>Mdn</i>	179,64	125,00	119,68	112,00	
Leptin in ng/ml	<i>M</i>	5,51	6,10	5,76	7,20	0,409
	<i>SD</i>	6,15	6,06	6,17	8,14	
	<i>Mdn</i>	3,10	4,04	3,81	4,56	
MPO in ng/ml	<i>M</i>	96,14	91,44	83,40	90,33	0,470
	<i>SD</i>	143,61	114,63	92,12	74,23	
	<i>Mdn</i>	55,84	52,95	54,31	67,09	

<sup>a</sup> Kruskal-Wallis-Test

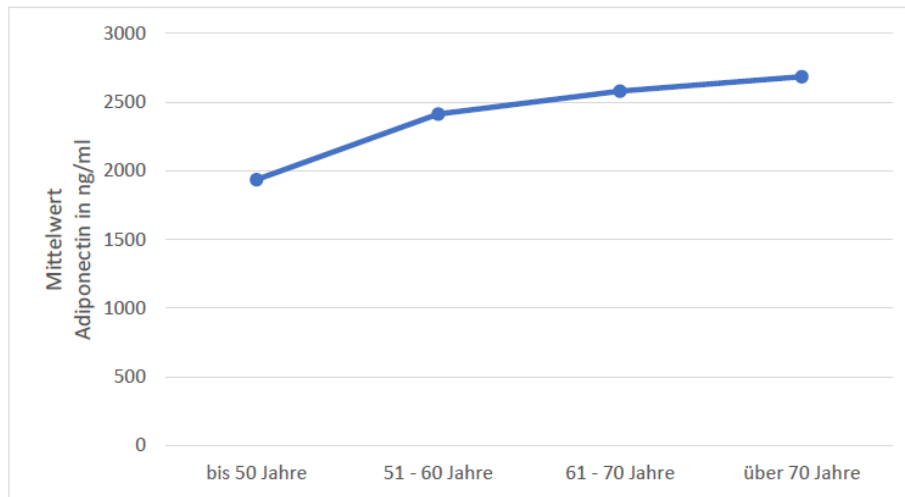


Abbildung 3.5: Mittelwerte von Adiponectin in den verschiedenen Altersgruppen

Des Weiteren wurden die Laborwerte der Inflammationsparameter aufgeschlüsselt nach Geschlecht untersucht (H1b). Die deskriptive Statistik der Inflammationsparameter nach Geschlecht geteilt sowie die Analyse der Daten anhand des Kruskal-Wallis-Tests fasst Tabelle 3.9 zusammen. Die Ergebnisse des Signifikanztests zeigten, dass Frauen signifikant höhere Adiponectin- und Leptin-Werte hatten (beide  $p < 0,001$ ).

Tabelle 3.9: Inflammationsparameter zum Zeitpunkt T0, aufgeschlüsselt nach Geschlecht

		Männer	Frauen	p-Wert <sup>a</sup>
Adiponectin in ng/ml	<i>M</i>	2193,02	3224,37	0,000
	<i>SD</i>	1387,87	1949,46	
	<i>Mdn</i>	1979,41	2841,96	
CD40L in pg/ml	<i>M</i>	601,74	561,30	0,962
	<i>SD</i>	1156,57	1147,53	
	<i>Mdn</i>	137,36	131,11	
Leptin in ng/ml	<i>M</i>	4,72	10,93	0,000
	<i>SD</i>	4,99	8,56	
	<i>Mdn</i>	3,21	8,02	
MPO in ng/ml	<i>M</i>	89,29	90,08	0,135
	<i>SD</i>	112,75	97,28	
	<i>Mdn</i>	54,16	56,69	

<sup>a</sup> Kruskal-Wallis-Test

### 3.3.3 Inflammationsparameter in Abhängigkeit von psychosozialen Parametern

Hypothese H2: Psychosoziale Aspekte spiegeln sich in unterschiedlichen Werten der Inflammationsparameter wider.

Zunächst wurde geprüft, ob die Schwere der Depression Einfluss auf die Höhe der Inflammationsparameter hatte (H2a). Tabelle 3.10 zeigt die Analyse der Laborwerte in Bezug auf die in Abschnitt 2.1.2 beschriebene Einteilung in Depressionsgruppen anhand der Hamilton Depression Rating Scale. Die zentralen Tendenzen der Gruppen wurden anhand des Kruskal-Wallis-Tests überprüft. Getestet auf Signifikanz zeigte sich, dass Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Depression nach HAM-D signifikant höhere MPO-Werte aufwiesen ( $p=0,028$ ).

Tabelle 3.10: Inflammationsparameter zum Zeitpunkt T0, aufgeschlüsselt nach Depressionsgruppen

		keine oder leichte Depression	mittelschwere oder schwere Depression	p-Wert <sup>a</sup>
Adiponectin in ng/ml	<i>M</i>	2406,97	2403,50	0,636
	<i>SD</i>	1525,40	1744,07	
	<i>Mdn</i>	2099,04	2000,13	
CD40L in pg/ml	<i>M</i>	598,96	566,53	0,760
	<i>SD</i>	1187,84	1055,72	
	<i>Mdn</i>	129,37	140,17	
Leptin in ng/ml	<i>M</i>	5,57	7,32	0,130
	<i>SD</i>	5,78	7,97	
	<i>Mdn</i>	3,61	4,73	
MPO in ng/ml	<i>M</i>	83,93	105,36	0,028
	<i>SD</i>	101,12	131,93	
	<i>Mdn</i>	53,37	62,28	

<sup>a</sup> Kruskal-Wallis-Test

Als Nächstes wurde untersucht, ob das Vorhandensein von Typ-D-Merkmalen die Höhe der Parameter beeinflusst (H2b). Einen Überblick über die Inflammationsparameter, analysiert hinsichtlich Typ-D-Merkmalen, zeigt Tabelle 3.11. Mittels des Kruskal-Wallis-Tests geprüft auf Signifikanz zeigte sich, dass Patienten mit Typ-D-Persönlichkeit niedrigere Adiponectin-Werte aufwiesen ( $p=0,043$ ).

Tabelle 3.11: Inflammationsparameter zum Zeitpunkt T0, aufgeschlüsselt nach Typ-D-Persönlichkeit

		Nicht Typ-D	Typ-D	p-Wert <sup>a</sup>
	<i>n</i>	216	319	
Adiponectin in ng/ml	<i>M</i>	2578,50	2297,35	0,043
	<i>SD</i>	1651,34	1520,21	
	<i>Mdn</i>	2219,36	2009,45	
	<i>n</i>	217	320	
CD40L in pg/ml	<i>M</i>	528,65	636,78	0,283
	<i>SD</i>	963,69	1266,04	
	<i>Mdn</i>	149,50	120,42	
	<i>n</i>	216	316	
Leptin in ng/ml	<i>M</i>	5,84	6,12	0,222
	<i>SD</i>	6,49	6,36	
	<i>Mdn</i>	3,49	4,11	
	<i>n</i>	216	316	
MPO in ng/ml	<i>M</i>	91,39	88,14	0,814
	<i>SD</i>	112,32	107,73	
	<i>Mdn</i>	54,16	55,98	

<sup>a</sup> Kruskal-Wallis-Test

Des Weiteren wurden die Parameter bezüglich der Lebensqualität der Probanden (H2c) untersucht. Von 478 Patienten lag der SF36 vor, bei 462 Patienten waren zusätzlich Adiponectin-Werte vorhanden, CD40L-Werte bei 463 Patienten, Leptin- und MPO-Werte lagen bei 459 Patienten mit vorhandenem SF36 vor. Tabelle 3.12 zeigt die Ergebnisse der Rangkorrelationsanalyse nach Spearman. Einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Inflammation und Lebensqualität gab es lediglich bei Leptin: Je höher die körperliche Lebensqualität, desto niedriger die Leptin-Werte ( $p < 0,001$ ).

Tabelle 3.12: Inflammationsparameter zum Zeitpunkt T0 in Abhängigkeit von SF36

		SF36 KSK <sup>a</sup>	SF36 PSK <sup>b</sup>
Adiponectin	$r_{Sp}$ <sup>c</sup>	0,061	0,040
	<b>p-Wert</b> <sup>d</sup>	0,192	0,387
CD40L	$r_{Sp}$	0,044	0,009
	<b>p-Wert</b> <sup>d</sup>	0,344	0,842
Leptin	$r_{Sp}$	-0,276	0,007
	<b>p-Wert</b> <sup>d</sup>	0,000	0,879
MPO	$r_{Sp}$	0,001	-0,038
	<b>p-Wert</b> <sup>d</sup>	0,976	0,415

<sup>a</sup> körperliche Summenskala    <sup>b</sup> psychische Summenskala

<sup>c</sup> Spearman-Korrelationskoeffizient

<sup>d</sup> Rangkorrelationsanalyse nach Spearman

### 3.4 Longitudinale Ergebnisse

Nachfolgend wurden die Inflammationsparameter hinsichtlich ihrer Entwicklung über die Zeit analysiert. Wie vorgehend beschrieben, fand die zweite Blutentnahme im Verlauf der SPIRR-CAD-Studie zum Zeitpunkt T3, also 6 Monate nach Beginn der Studie statt.

#### 3.4.1 Dropout-Analyse

Die Anzahl der Studienteilnehmer, welche die Studie vorzeitig verließen, belief sich zum Zeitpunkt T3 auf 131 Personen, d.h. auf 24% der ursprünglich 553 Teilnehmer zum Zeitpunkt T0. Damit ergab sich für T3 eine Fallzahl von 422, wobei von 401 Probanden psychodiagnostische Fragebögen zu T3 (und T0) vorlagen, jedoch nur von 350 Probanden Inflammationswerte zu T3 (und T0). Von 336 Studienteilnehmern lagen sowohl psychodiagnostische Fragebögen als auch Inflammationswerte zu T0 und T3 vor. Für diese 336 Studienteilnehmer ergaben sich im Vergleich zu den 217 Teilnehmern, welche die Studie verließen oder unvollständige Daten zu T3 aufwiesen, keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Alter, Geschlecht, Studienarm, Cholesterin, Hypertonie, Diabetes, New York Heart Association Classification (NYHA) und HADS-Angst. Die 336 gültigen Fälle hatten einen höheren sozioökonomischen Status ( $p=0,014$ ),

waren seltener Raucher ( $p=0,043$ ), hatten weniger Komorbiditäten ( $p=0,004$ ), weniger HADS-Depression ( $p=0,003$ ), weniger HAM-D-Depression ( $p<0,001$ ) und niedrigere CRP-, IL-6- und  $TNF\alpha$ -Werte (alle  $p<0,001$ ).

### 3.4.2 Änderung der Inflammationsparameter in Abhängigkeit von der Studien- gruppe

Hypothese H3: Psychotherapie führt zu einer Abnahme der entzündlichen Aktivität der Inflammationsparameter.

#### Kontrollgruppe

Zunächst wurde die Änderung der Inflammationsparameter in der Kontrollgruppe betrachtet, dargelegt in Tabelle 3.13. Dies geschah, wie in Kapitel 2.3 beschrieben, an Hand des Wilcoxon-Tests. Insgesamt zeigte sich, dass die Leptin-Konzentration von T0 zu T3 in der Kontrollgruppe signifikant zugenommen hat ( $p=0,016$ ).

Tabelle 3.13: Änderung der Inflammationsparameter der Kontrollgruppe über die Zeit

		T0	T3	p-Wert <sup>a</sup>
Adiponectin in ng/ml	<i>n</i>	264	189	
	<i>M</i>	2380,75	2387,74	0,133
	<i>SD</i>	1519,24	1567,54	
CD40L in pg/ml	<i>n</i>	264	189	
	<i>M</i>	439,15	528,66	0,561
	<i>SD</i>	919,92	1147,38	
Leptin in ng/ml	<i>n</i>	264	190	
	<i>M</i>	5,80	6,32	0,016
	<i>SD</i>	5,96	6,67	
MPO in ng/ml	<i>n</i>	266	191	
	<i>M</i>	84,93	77,10	0,765
	<i>SD</i>	91,09	59,59	

<sup>a</sup> Wilcoxon-Test

### Interventionsgruppe

Selbige Analyse, zusammengefasst in Tabelle 3.14, wurde auch für die Interventionsgruppe durchgeführt. Auch hier lag eine Erhöhung der Leptin-Konzentration nach sechs Monaten im Vergleich zum Studienbeginn vor ( $p=0,018$ ).

Tabelle 3.14: Änderung der Inflammationsparameter der Interventionsgruppe über die Zeit

		T0	T3	p-Wert <sup>a</sup>
Adiponectin in ng/ml	<i>n</i>	271	187	
	<i>M</i>	2440,19	2410,21	0,319
	<i>SD</i>	1637,38	1549,45	
CD40L in pg/ml	<i>n</i>	273	190	
	<i>M</i>	741,94	900,57	0,456
	<i>SD</i>	1326,42	1564,10	
Leptin in ng/ml	<i>n</i>	268	189	
	<i>M</i>	6,21	6,58	0,018
	<i>SD</i>	6,84	5,89	
MPO in ng/ml	<i>n</i>	266	188	
	<i>M</i>	93,99	81,18	0,938
	<i>SD</i>	125,30	73,69	

<sup>a</sup> Wilcoxon-Test

### 3.4.3 Änderung der Inflammationsparameter in Abhängigkeit von der Veränderung der Depression

Hypothese H4: Die Änderung der Depressivität im Studienverlauf spiegelt sich in unterschiedlichen Werten der Inflammationsparameter wider.

#### HAM-D zu T3

Zunächst wurde die Änderung der Depressivität im Studienverlauf betrachtet. In Tabelle 3.15 ist die Verteilung der Patientengruppe hinsichtlich der Hamilton Skala für Depression zu T3 gezeigt. Tabelle 3.16 vergleicht die Verteilung zu T0 und T3 in

einer Kreuztabelle, wobei Werte derjenigen 401 Probanden dargestellt sind, von denen sowohl zu T0 als auch zu T3 die HAM-D vorlag.

Tabelle 3.15: HAM-D zum Zeitpunkt T3

	<i>n</i>	%
keine oder leichte Depression	354	88,1
mittelschwere oder schwere Depression	48	11,9
<b>Gesamt</b>	402	100,0

Tabelle 3.16: Kreuztabelle HAM-D zum Zeitpunkt T0 und T3

		HAM-D zu T3		<b>Gesamt</b>
		keine oder leichte Depression	mittelschwere oder schwere Depression	
HAM-D zu T0	keine oder leichte Depression	287 (93,5%)	20 (6,5%)	307 (100,0%)
	mittelschwere oder schwere Depression	67 (71,3%)	27 (28,7%)	94 (100,0%)
<b>Gesamt</b>		354 (88,3%)	47 (11,7%)	401 (100,0%)

Von  $n = 307$  Patienten mit niedrigen Depressionswerten zu T0 zeigten 287 (93,5 %) ebenfalls niedrige Werte zu T3;  $n = 20$  (6,5 %) verschlechterten sich hinsichtlich ihrer Depression. Von 94 Patienten mit moderaten bis schweren Depressionswerten zu T0 konnten sich  $n = 67$  (71,3 %) zu T3 hin verbessern;  $n = 27$  (28,7 %) wiesen zu T3 nach wie vor hohe Depressionswerte auf. Mittels McNemar-Test konnte die Veränderung als statistisch signifikant eingestuft werden ( $p < 0,001$ ).

Daraus abgeleitet beschreibt Tabelle 3.17 schließlich die Änderung der Depressivität in der Patientengruppe im Studienverlauf. Betrachtet wurde dabei ein Verbleiben in der jeweiligen Kategorie *keine oder leichte Depression* oder *mittelschwere oder schwere Depression* im Studienverlauf bzw. ein Wechsel zwischen den Kategorien.



Tabelle 3.17: Änderung HAM-D von Zeitpunkt T0 zu T3

	<i>n</i>	%
Depressivität unverändert hoch oder verschlechtert	47	11,7
Depressivität gleich niedrig oder verbessert	354	88,3
<b>Gesamt</b>	401	100,0

### Änderung der Inflammationsparameter

Nun wird die Änderung der Inflammationsparameter in Abhängigkeit von der Veränderung der Depression dargestellt. Die Untersuchung erfolgte anhand einer einfaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholung, zusammengefasst in Tabelle 3.19. Als Innersubjektfaktoren, also messwiederholte Faktoren, wurden dabei die jeweiligen Inflammationswerte zu T0 (Messzeitpunkt (MZP) 1) und T3 (MZP 2) festgelegt. Zwischensubjektfaktoren waren die beiden Gruppen *HAM-D unverändert hoch oder verschlechtert* sowie *HAM-D gleich niedrig oder verbessert*.

Tabelle 3.18: Änderung der Inflammationsparameter über die Zeit nach Depressionsgruppen

Depressivität			T0	T3
Adiponectin in ng/ml	unverändert hoch oder verschlechtert	<i>n</i>	41	41
		<i>M</i>	1863,03	2070,30
		<i>SD</i>	1248,33	1795,69
	gleich niedrig oder verbessert	<i>n</i>	305	305
		<i>M</i>	2388,93	2432,04
		<i>SD</i>	1503,49	1516,11
CD40L in pg/ml	unverändert hoch oder verschlechtert	<i>n</i>	41	41
		<i>M</i>	615,86	614,69
		<i>SD</i>	1211,20	1242,66
	gleich niedrig oder verbessert	<i>n</i>	312	312
		<i>M</i>	686,00	722,59
		<i>SD</i>	1287,65	1369,35
Leptin in ng/ml	unverändert hoch oder verschlechtert	<i>n</i>	39	39
		<i>M</i>	6,33	8,52
		<i>SD</i>	5,32	5,93
	gleich niedrig oder verbessert	<i>n</i>	313	313
		<i>M</i>	5,70	6,13
		<i>SD</i>	6,00	6,18
MPO in ng/ml	unverändert hoch oder verschlechtert	<i>n</i>	42	42
		<i>M</i>	71,95	71,16
		<i>SD</i>	88,26	43,15
	gleich niedrig oder verbessert	<i>n</i>	306	309
		<i>M</i>	90,86	77,64
		<i>SD</i>	107,97	64,76

Tabelle 3.19: Multivariate Tests

	Effekt	F-Wert	p-Wert
Adiponectin	Zeit	1,694	0,194
	Zeit*Gruppe	0,728	0,394
CD40L	Zeit	0,174	0,677
	Zeit*Gruppe	0,198	0,656
Leptin	Zeit	17,452	0,000
	Zeit*Gruppe	7,760	0,006
MPO	Zeit	0,723	0,396
	Zeit*Gruppe	0,569	0,451

### Adiponectin

Für Adiponectin ergab sich weder ein signifikantes Ergebnis über die Zeit noch eine Wechselwirkung zwischen Zeit und Verbesserung der Depression. Die Probanden, deren Depressionsniveau gleich niedrig blieb oder sich verbesserte, zeigten insgesamt höhere Adiponectin-Werte ( $p=0,057$ ), diese veränderten sich über die Zeit jedoch nicht anders als die Werte der Gruppe mit unverändert hoher oder sich verschlechternder Depressivität. Veranschaulicht wird dieses Ergebnis in Abbildung 3.6.

### CD40L

Auch für CD40L ergab sich weder ein signifikantes Ergebnis über die Zeit noch eine Wechselwirkung zwischen Zeit und Verbesserung der Depression. Der Unterschied im Niveau der beiden Depressionsgruppen, graphisch dargestellt in Abbildung 3.7, erwies sich nicht als signifikant.

### Leptin

Es zeigte sich eine signifikante Veränderung der Leptin-Werte von T0 zu T3 hin im Sinne einer Zunahme der Werte ( $p<0,001$ ). Diese Zunahme war außerdem abhängig von der Depressionsentwicklung. Bei Patienten mit unverändert hoher oder verschlechterter Depressivität ergab sich ein deutlicherer Anstieg der Leptin-Werte über die Zeit. Veranschaulicht wird diese Entwicklung in Abbildung 3.8.

**MPO**

Für die MPO war weder ein signifikantes Ergebnis über die Zeit noch eine Wechselwirkung zwischen Zeit und Verbesserung der Depression festzuhalten. Es gab keinen signifikanten Unterschied im Niveau der beiden Depressionsgruppen. Graphisch dargestellt wird die Entwicklung der MPO in Abbildung 3.9.

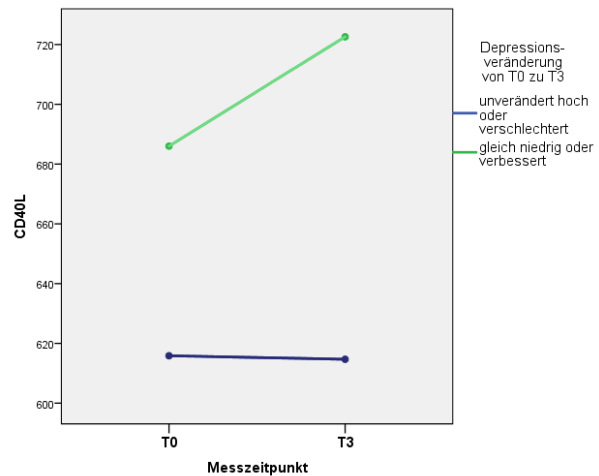
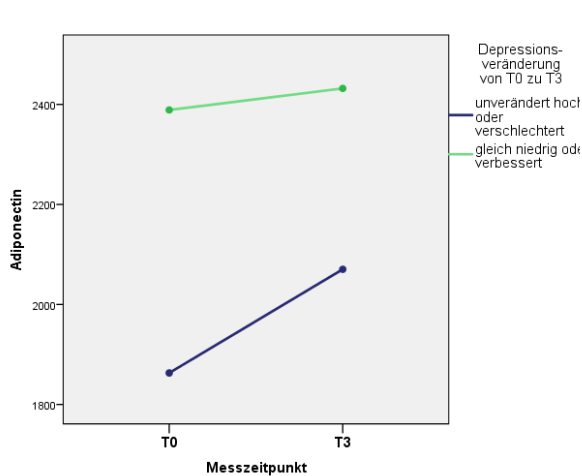


Abbildung 3.6: Adiponectin über die Zeit

Abbildung 3.7: CD40L über die Zeit

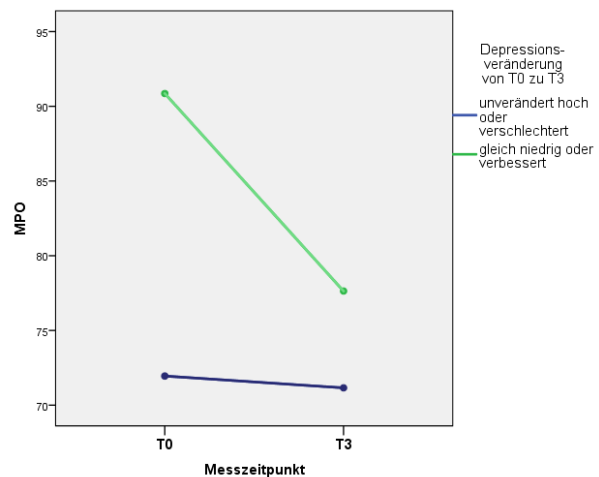
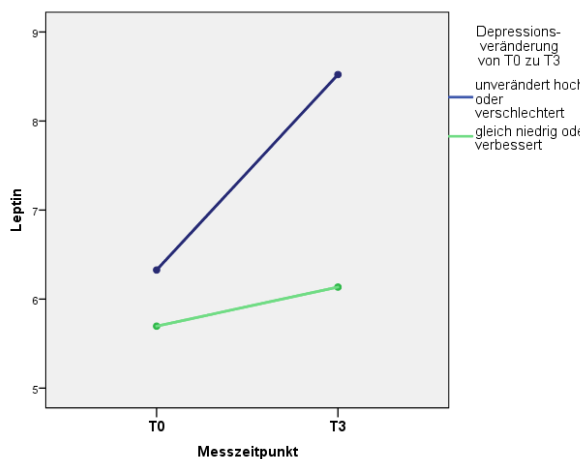


Abbildung 3.8: Leptin über die Zeit

Abbildung 3.9: MPO über die Zeit

---

<b>4.1</b>	<b>Interpretation der Ergebnisse</b>	<b>47</b>
<b>4.2</b>	<b>Methodische Einschränkungen</b>	<b>50</b>
<b>4.3</b>	<b>Ausblick</b>	<b>51</b>

Im folgenden Kapitel werden die Ergebnisse der Analyse und deren mögliche Bedeutung diskutiert, die methodischen Einschränkungen der Untersuchung dargestellt und ein kurzer Ausblick gegeben.

## 4.1 Interpretation der Ergebnisse

In der vorliegenden Arbeit wurden der Einfluss unterschiedlicher soziodemographischer und psychosozialer Faktoren sowie die Auswirkung einer psychotherapeutischen Intervention auf die Höhe und den Verlauf der Inflammationsparameter Adiponectin, CD40L, Leptin und MPO in einer Gruppe depressiver KHK-Patienten untersucht. Dies geschah im Kontext der SPIRR-CAD-Studie, einer prospektiven, multizentrischen Psychotherapie-Studie. Für einzelne Inflammationsparameter zeigten sich dabei signifikante Ergebnisse für die in Kapitel 1.2 vorgestellten Hypothesen.

So ergab sich für Adiponectin in den verschiedenen Altersgruppen ein signifikanter Unterschied, wobei die Serumkonzentrationen mit dem Alter signifikant zunahm (H1a). Außerdem wurden bei Frauen signifikant höhere Adiponectin- und Leptin-Werte gefunden (H1b). Diese soziodemographischen Ergebnisse reihen sich in bisherige Erkenntnisse verschiedener Untersuchungen ein: Beobachtet wurde in einigen Studien mit gesunden Probanden eine altersabhängige Zunahme von Adiponectin, die sich bei Männern als signifikant erwies (Adamczak et al. 2005; Isobe et al. 2005; Sebastiani et al. 2016). Bei Frauen hingegen wurden signifikant höhere Adiponectin-Werte (Isobe et al. 2005; Yamamoto et al. 2002) und Leptin-Werte (Chow und Phoon 2003; Sattar et al. 2009; Wolk et al. 2004) festgestellt. Diese geschlechterspezifischen Beobachtungen

konnten in der vorliegenden Arbeit nun auch für die hier untersuchte Gruppe depressiver KHK-Patienten repliziert werden. Sie zeigen sich ähnlich signifikant, trotz der eingangs in Kapitel 1.1.2 beschriebenen Zusammenhänge von Adiponectin bzw. Leptin mit KHK und Depression.

Des Weiteren wurden zu Studienbeginn folgende Zusammenhänge beobachtet: Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Depression zeigten signifikant höhere MPO-Werte (H2a), Patienten mit Typ-D-Persönlichkeit signifikant niedrigere Adiponectin-Werte (H2b). Je höher die körperliche Lebensqualität war, desto niedriger waren die Leptin-Werte (H2c).

Wie vorgehend in Kapitel 1.1.2 beschrieben, wurde in einigen Studien Depression mit erhöhten MPO-Werten in Verbindung gebracht. Die Ergebnisse dieser Arbeit bestätigen diese Beobachtungen. Dabei wurden in der Patientengruppe mit mittelschwerer und schwerer Depression signifikant höhere MPO-Werte gefunden als in der Gruppe mit leichter Depression. Dies lässt einen Zusammenhang zwischen der Schwere der Depression und der Höhe der MPO-Werte vermuten. Um diese Vermutung zu verifizieren, ist eine weitergehende Untersuchung mit einer feineren Abstufung der Depressivitätswerte notwendig. Für die übrigen Inflammationsparameter zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Schwere der Depression und der Höhe der Parameter. Jedoch lag eine Depression bei allen Studienteilnehmern vor; außerdem wurden die Inflammationsparameter aufgrund fehlender Grenzwerte linear betrachtet, sodass keine Aussage darüber getroffen werden kann, ob die jeweiligen Inflammationsparameter in der Studiengruppe allgemein erhöht waren. Erforderlich dazu sind belastbare Referenzwerte für die Inflammationsparameter, die eine Unterscheidung zwischen Normwerten und pathologisch veränderten Werten erlaubten, oder der Vergleich mit einer gesunden Kontrollgruppe.

Folgende Zusammenhänge zwischen weiteren psychosozialen Faktoren und den Inflammationsparametern konnten jedoch beobachtet werden:

Ein Zusammenhang von Adiponectin und Typ-D-Persönlichkeit wurde in dieser Arbeit nach Kenntnis der Verfasserin erstmals gezeigt. In einigen früheren Studien wird bereits bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen das Typ-D-Persönlichkeitsmuster mit erhöhten Inflammationsparametern und erniedrigten antiinflammatorischen Zytokinen in Verbindung gebracht (Conraads et al. 2006; Denollet et al. 2009; Granville Smith et al. 2015; van Dooren et al. 2016) Chronischer emotionaler Stress wird so mit einer Immunaktivierung bei Herzpatienten assoziiert, was ein ungünstiges Zytokinprofil zur Folge hat. In der vorliegenden Studie konnten nun erstmalig niedrigere Werte des antiinflammatorischen Adiponectins bei Patienten mit Typ-D-Persönlichkeit beobachtet werden. Diese Zusammenhänge können ein Baustein sein, um zu verstehen, warum Patienten mit Typ-D-Persönlichkeit eine ungünstigere Prognose bei Herzerkrankungen

aufweisen (Denollet et al. 2006; Denollet und Pedersen 2008).

Darüber hinaus ergab sich ein Zusammenhang von Lebensqualität und Leptin, wobei eine höhere körperliche Lebensqualität mit niedrigeren Leptin-Werten einherging. Die Leptin-Werte verhalten sich, wie in Kapitel 1.1.2 beschrieben, proportional zur Körperfettmasse. Außerdem wurde ein Zusammenhang von Fettleibigkeit und körperlicher Lebensqualität festgestellt, wobei adipöse Patienten eine deutliche Einschränkung der körperlichen Lebensqualität zeigten (Roehling 2009). Dies könnte eine mögliche Erklärung für den Zusammenhang von Leptin und Lebensqualität darstellen. Adipositas ist demnach assoziiert mit hohen Leptin-Werten und einer eingeschränkten körperlichen Lebensqualität, ein normales Körpergewicht mit vergleichsweise niedrigeren Leptin-Spiegeln und einer besseren körperlichen Lebensqualität.

Im Verlauf der Studie nahmen sowohl in der Kontroll- als auch in der Interventionsgruppe die Leptin-Werte signifikant zu (H3). Diese Zunahme zeigte sich abhängig vom Grad der Depressivität der Patienten, wobei Patienten mit unverändert hoher oder verschlechterter Depression einen deutlicheren Anstieg der Werte aufwiesen (H4). In einigen Studien ist beschrieben, dass Leptin nach einem akuten Myokardinfarkt ansteigt, seinen Peak jedoch bereits am zweiten Tag nach dem Ereignis erreicht und im Folgenden in den meisten Fällen das Ausgangsniveau wieder annähernd erreicht (Khafaji et al. 2012; Meisel et al. 2001). In der vorliegenden Studie jedoch zeigten sich steigende Leptin-Werte im längerfristigen Verlauf von sechs Monaten. Eine mögliche Erklärung dafür kann das Bestehen einer Leptinresistenz sein. In der Studiengruppe hatten 76% der Patienten einen BMI  $\geq 25$ , davon wiederum 31%  $\geq 30$  und lagen damit zum Teil deutlich über dem Normalgewicht. 24% der Patienten wiesen einen BMI von  $< 25$  auf. Bei Adipositas zeigen sich meist deutlich erhöhte Serumleptinkonzentrationen, die jedoch nicht den erwarteten Effekt einer verminderten Nahrungsaufnahme und eines gesteigerten Energieverbrauchs erzielen. Auch exogen zugeführtes Leptin hat in vielen Fällen keine gewichtsreduzierende Wirkung zur Folge, was zur Hypothese der Leptinresistenz führte. Eine adäquate Balance der Energiereserven kann damit nicht mehr aufrechterhalten werden. (Jéquier 2002)

Die hohe Quote adipöser Patienten in der Studiengruppe könnte somit aufgrund einer Leptinresistenz zu den über die Zeit steigenden Leptin-Werten beigetragen haben.

Wie ist dann jedoch der Zusammenhang der Leptin-Werte mit der Depressivität der Probanden einzuordnen? Wie in Kapitel 1.1.2 beschrieben, werden sowohl Leptininsuffizienz als auch -resistenz mit Depression in Verbindung gebracht (Lu 2007). Die vorliegende Auswertung macht deutlich, dass Probanden mit unverändert hoher oder verschlechterter Depression einen deutlicheren Anstieg der Leptin-Werte verzeichneten als die Gruppe mit leichter oder verbesserter Depression. Möglicherweise zeigen Probanden mit einer ausgeprägten Leptinresistenz somit sowohl deutlicher steigende

Leptin-Werte im Sinne eines dysfunktionalen Feedbackmechanismus als auch schwerere Depressionssymptome aufgrund der fehlenden Wirksamkeit von Leptin. Ursachen der Leptinresistenz werden derzeit untersucht. So stehen unter anderem eine Limitation des Blut-Hirn-Schranken-Transportsystems für Leptin und eine Inhibierung von Leptin-Signalwegen in hypothalamischen Neuronen sowie genetische Mutationen zur Debatte. (Jéquier 2002)

Deutlich werden freilich einmal mehr die nachteiligen Folgen von Adipositas und resultierender Leptinresistenz, die vor allem auch in der Behandlung von KHK-Patienten Beachtung finden müssen.

Des Weiteren zeigten Probanden, deren Depressivität niedrig blieb oder sich verbesserte, höhere Adiponectin-Werte ( $p=0,057$ ), die sich jedoch über die Zeit nicht anders veränderten als die der Gruppe mit gleichbleibend schwerer oder sich verschlechternder Depression (H4). In der Baseline-Auswertung fand sich jedoch kein signifikanter Zusammenhang zwischen den Depressionsgruppen und der Höhe der Adiponectin-Spiegel. Wie eingangs in Kapitel 1.1.2 beschrieben, werden niedrigere Adiponectin-Werte mit Depression assoziiert (Hu et al. 2015; Lehto et al. 2010; Leo et al. 2006b), in der vorliegenden Auswertung darüber hinaus mit Typ-D-Persönlichkeit. Denkbar wäre, dass Patienten mit einem günstigeren Zytokinprofil und höheren Adiponectin-Werten eine stärkere Tendenz zeigen, sich hinsichtlich der Depressivität zu verbessern. Weitere Analysen sind notwendig, um die Zusammenhänge transparenter werden zu lassen.

In der Hauptstudie der SPIRR-CAD-Studie zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Entwicklung der Depression zwischen Interventions- und Kontrollgruppe, gemessen anhand der HADS. Lediglich in der Subgruppe der Patienten mit Typ-D-Persönlichkeit und mit diagnostizierter schwerer Depression war die Psychotherapie der üblichen Behandlung überlegen (Herrmann-Lingen et al. 2016). Auch in der vorliegenden Auswertung war keine signifikant unterschiedliche Entwicklung der Inflammationsparameter in den beiden Studiengruppen zu beobachten. Ein positiver Einfluss der Psychotherapie auf die Entwicklung der Inflammationsparameter konnte somit nicht nachgewiesen werden, jedoch konnten für einzelne Inflammationsparameter Effekte psychosozialer Aspekte auf deren Verlauf beobachtet werden.

### **4.2 Methodische Einschränkungen**

Die vorliegenden Auswertungen wurden mit folgenden Einschränkungen durchgeführt: Als Basis dienten Daten der SPIRR-CAD-Studie, deren Ziel es war, den Nutzen einer psychotherapeutischen Intervention bei der Behandlung depressiver KHK-Patienten zu untersuchen. Hierzu wurden eine Interventions- und eine Kontrollgruppe gebildet, wobei alle Probanden KHK-Patienten waren und an einer Depression litten.



Für die vorliegenden Auswertungen wäre in einigen Fällen der Vergleich mit einer Patientengruppe ohne Depression nützlich gewesen, um Effekte der Depression auf die Inflammationsparameter besser einordnen zu können. Insbesondere auch, da die Analyse der hier untersuchten Inflammationsparameter im klinischen Alltag noch nicht verbreitet ist und es bisher dazu keine etablierten Normwerte gibt. Dies führte zu dem Problem, dass nicht zwischen *gesund* und *pathologisch* unterschieden werden konnte, sondern lediglich ein Vergleich zwischen verschiedenen Gruppen möglich war. Weitere Erkenntnisse können sich daher erst dann aus den Daten ergeben, wenn belastbare Normwerte für die Parameter definiert werden können.

Die Laboranalysen der Inflammationsparameter erfolgten mittels der in Kapitel 2.2 vorgestellten Test-Sets. Für CD40L ergaben sich dabei auffallend viele Werte, die zu T0 und T3 identisch hohe Werte aufwiesen. Dies betraf 23 der 32 höchsten CD40L Werte. Als Ausreißer wurden Werte ab vier Standardabweichungen vom Mittelwert nach oben definiert. Werte unterhalb dieser Grenze, die zu T0 und T3 identisch waren, wurden in der Analyse belassen. Da identische Werte nur bei sehr hohen CD40L Werten vorkamen und auch Messergebnisse verschiedener Probanden die gleichen hohen Werte aufwiesen, ist zu vermuten, dass das Messsystem an seine Grenzen stößt und die Werte somit „Mindestwerte“ darstellen.

Bei der Rekrutierung der Studiengruppe wurden vier Patienten in die Studie aufgenommen, deren Herzinsuffizienz mit NYHA IV klassifiziert wurde, was eigentlich ein Ausschlusskriterium darstellte. Da sie jedoch in die SPIRR-CAD-Studie mit einbezogen wurden, flossen die Daten auch in die vorliegende Auswertung mit ein.

Die Analyse der Daten hinsichtlich der Depressivität der Probanden erfolgte mithilfe einer Kategorisierung der Probanden durch die HAM-D in die zwei Gruppen *keine und leichte Depression* und *mittelschwere und schwere Depression*. Die Entwicklung im Studienverlauf wurde anhand der Kriterien Verbleib in der Gruppe bzw. Wechsel in die andere Kategorie beurteilt. Dies ermöglicht einen guten Überblick über Tendenzen während des Studienverlaufs. Jedoch werden Änderungen, die sich innerhalb einer Kategorie abspielen, und das Ausmaß der Änderung nicht differenziert betrachtet.

### **4.3 Ausblick**

Die Ergebnisse stimmen mit der Hypothese überein, dass Entzündung und Depression Ausdruck eines gemeinsamen pathophysiologischen Prozesses sind, der mit der Dysregulation des Immunsystems verbunden ist. Ein besseres Verständnis dieser Zusammenhänge kann helfen, negative Auswirkungen psychosozialer Aspekte auf den Verlauf der KHK zu verstehen, und ist damit Grundlage für die Entwicklung neuer Behandlungsansätze. Bisherige Erkenntnisse zeigen deutlich, dass es wichtig ist,

psychosoziale Aspekte in der Behandlung von KHK-Patienten zu berücksichtigen. Möglichkeiten, inflammative Mechanismen besser zu verstehen und in Zukunft auf die inflammativen Vorgänge einzuwirken, sollten Gegenstand weiterer Forschungen sein. Weitere Analysen ermöglichen auch die Daten der SPIRR-CAD-Studie. So soll in einem nächsten Schritt ein „Inflammatory Burden“, ein kombinierter Endpunkt von 19 Inflammationsparametern, die mit der Progression der KHK und gleichzeitig psychosozialer Belastung in Verbindung gebracht werden, berechnet werden. Dieser soll eine Einschätzung der entzündlichen Aktivität insgesamt erlauben und somit die Komplexität der immunologischen Belastung abbilden.

- Adamczak, M., E. Rzepka, J. Chudek und A. Wiecek (2005). „Ageing and plasma adiponectin concentration in apparently healthy males and females“. In: *Clinical endocrinology* 62.1, S. 114–118. ISSN: 0300-0664. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2004.02182.x (siehe S. 47).
- Alber, H. F., A. Suessenbacher und F. Weidinger (2005). „Die Rolle der Inflammation in der Pathophysiologie akuter Koronarsyndrome“. In: *Wiener klinische Wochenschrift* 117.13-14, S. 445–455. ISSN: 0043-5325. DOI: 10.1007/s00508-005-0399-7 (siehe S. 4).
- Albus, C. und J. Siegrist (2005). „Primärprävention-Psychosoziale Aspekte“. In: *Zeitschrift für Kardiologie* 94 Suppl 3, S. III/105–12. ISSN: 0300-5860. DOI: 10.1007/s00392-005-1315-x (siehe S. 3).
- Albus, C., M. E. Beutel, H.-C. Deter, K. Fritzsche, M. Hellmich, J. Jordan, J. Juenger, C. Krauth, K.-H. Ladwig, M. Michal, M. Mueck-Weymann, K. Petrowski, B. Pieske, J. Ronel, W. Soellner, C. Waller, C. Weber und C. Herrmann-Lingen (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“. In: *Journal of psychosomatic research* 71.4, S. 215–222. ISSN: 1879-1360. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2011.02.013 (siehe S. 16, 17).
- Angus, J. W. S., Hrsg. (1996). *Internationale Skalen für Psychiatrie*. 4., überarb. und erw. Aufl. Göttingen: Beltz-Test-GmbH. ISBN: 3801707768 (siehe S. 20).
- Antoniades, C., C. Bakogiannis, D. Tousoulis, A. S. Antonopoulos und C. Stefanadis (2009). „The CD40/CD40 ligand system: linking inflammation with atherothrombosis“. In: *Journal of the American College of Cardiology* 54.8, S. 669–677. ISSN: 0735-1097. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.03.076 (siehe S. 7).
- Barth, J., M. Schumacher und C. Herrmann-Lingen (2004). „Depression as a risk factor for mortality in patients with coronary heart disease: A meta-analysis“. In: *Psychosomatic medicine* 66.6, S. 802–813. ISSN: 1534-7796. DOI: 10.1097/01.psy.0000146332.53619.b2 (siehe S. 2).
- Biasucci, L. M., G. La Rosa, D. Pedicino, A. D’Aiello, M. Galli und G. Liuzzo (2017). „Where Does Inflammation Fit?“ In: *Current cardiology reports* 19.9, S. 84. ISSN: 1534-3170. DOI: 10.1007/s11886-017-0896-0 (siehe S. 4, 5).
- Bot, M., R. M. Carney, K. E. Freedland, E. H. Rubin, M. W. Rich, B. C. Steinmeyer und D. L. Mann (2011). „Inflammation and treatment response to sertraline in patients with

- coronary heart disease and comorbid major depression“. In: *Journal of psychosomatic research* 71.1, S. 13–17. ISSN: 1879-1360. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2010.11.006 (siehe S. 12).
- Bressi, C., M. Porcellana, P. M. Marinaccio, E. P. Nocito und L. Magri (2010). „Short-term psychodynamic psychotherapy versus treatment as usual for depressive and anxiety disorders: A randomized clinical trial of efficacy“. In: *The Journal of nervous and mental disease* 198.9, S. 647–652. DOI: 10.1097/NMD.0b013e3181ef3ebb (siehe S. 11).
- Bullinger, M. (2000). „Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit dem SF-36-Health Survey“. In: *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 43.3, S. 190–197. ISSN: 1436-9990. DOI: 10.1007/s001030050034 (siehe S. 21).
- Bullinger, M., I. Kirchberger und J. Ware (1995). „Der deutsche SF-36 Health Survey Übersetzung und psychometrische Testung eines krankheitsübergreifenden Instruments zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität“. In: *Journal of Public Health* 3.1, S. 21–36. ISSN: 0943-1853. DOI: 10.1007/BF02959944 (siehe S. 21).
- Carney, R. M., K. E. Freedland, B. Steinmeyer, E. H. Rubin, D. L. Mann und M. W. Rich (2016). „Cardiac Risk Markers and Response to Depression Treatment in Patients With Coronary Heart Disease“. In: *Psychosomatic medicine* 78.1, S. 49–59. ISSN: 1534-7796. DOI: 10.1097/PSY.0000000000000245 (siehe S. 12).
- Chen, D., C. Assad-Kottner, C. Orrego und G. Torre-Amione (2008). „Cytokines and acute heart failure“. In: *Critical care medicine* 36.1 Suppl, S9–16. ISSN: 0090-3493. DOI: 10.1097/01.CCM.0000297160.48694.90 (siehe S. 4).
- Chow, V. T. K. und M. C. Phoon (2003). „Measurement of serum leptin concentrations in university undergraduates by competitive ELISA reveals correlations with body mass index and sex“. In: *Advances in physiology education* 27.1-4, S. 70–77. ISSN: 1043-4046. DOI: 10.1152/advan.00001.2003 (siehe S. 47).
- Conraads, V. M., J. Denollet, L. S. de Clerck, W. J. Stevens, C. Bridts und C. J. Vrints (2006). „Type D personality is associated with increased levels of tumour necrosis factor (TNF)-alpha and TNF-alpha receptors in chronic heart failure“. In: *International journal of cardiology* 113.1, S. 34–38. ISSN: 0167-5273. DOI: 10.1016/j.ijcard.2005.10.013 (siehe S. 48).
- Curtis, B. M. und J. H. O’Keefe (2002). „Autonomic tone as a cardiovascular risk factor: The dangers of chronic fight or flight“. In: *Mayo Clinic proceedings* 77.1, S. 45–54. ISSN: 0025-6196. DOI: 10.4065/77.1.45 (siehe S. 3).
- Davidson, K. W., D. J. Kupfer, J. T. Bigger, R. M. Califf, R. M. Carney, J. C. Coyne, S. M. Czajkowski, E. Frank, N. Frasure-Smith, K. E. Freedland, E. S. Froelicher, A. H. Glassman, W. J. Katon, P. G. Kaufmann, R. C. Kessler, H. C. Kraemer, K. R. R. Krishnan, F. Lespérance, N. Rieckmann, D. S. Sheps und J. M. Suls (2006). „Assessment and treatment of depression in patients with cardiovascular disease: National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group Report“. In: *Psychosomatic medicine* 68.5, S. 645–650. ISSN: 1534-7796. DOI: 10.1097/01.psy.0000233233.48738.22 (siehe S. 20).

- 
- Del Grande da Silva, G., C. D. Wiener, L. P. Barbosa, J. M. Goncalves Araujo, M. L. Molina, P. San Martin, J. P. Oses, K. Jansen, L. Dias de Mattos Souza und R. Azevedo da Silva (2016). „Pro-inflammatory cytokines and psychotherapy in depression: Results from a randomized clinical trial“. In: *Journal of psychiatric research* 75, S. 57–64. ISSN: 0022-3956. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2016.01.008 (siehe S. 12).
- Denollet, J. und S. S. Pedersen (2008). „Prognostic value of Type D personality compared with depressive symptoms“. In: *Archives of internal medicine* 168.4, S. 431–432. ISSN: 0003-9926. DOI: 10.1001/archinternmed.2007.120 (siehe S. 49).
- Denollet, J., S. S. Pedersen, C. J. Vrints und V. M. Conraads (2006). „Usefulness of type D personality in predicting five-year cardiac events above and beyond concurrent symptoms of stress in patients with coronary heart disease“. In: *The American journal of cardiology* 97.7, S. 970–973. ISSN: 0002-9149. DOI: 10.1016/j.amjcard.2005.10.035 (siehe S. 49).
- Denollet, J., A. A. Schiffer, M. Kwaijtaal, H. Hooijkaas, E. H. Hendriks, J. W. Widdershoven und N. Kupper (2009). „Usefulness of Type D personality and kidney dysfunction as predictors of interpatient variability in inflammatory activation in chronic heart failure“. In: *The American journal of cardiology* 103.3, S. 399–404. ISSN: 0002-9149. DOI: 10.1016/j.amjcard.2008.09.096 (siehe S. 48).
- Denollet, J., A. A. Schiffer und V. Spek (2010). „A general propensity to psychological distress affects cardiovascular outcomes: evidence from research on the type D (distressed) personality profile“. In: *Circulation. Cardiovascular quality and outcomes* 3.5, S. 546–557. ISSN: 1941-7713. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.109.934406 (siehe S. 5).
- DiMatteo, M. R., H. S. Lepper und T. W. Croghan (2000). „Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: Meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence“. In: *Archives of internal medicine* 160.14, S. 2101–2107. ISSN: 0003-9926 (siehe S. 2).
- Dowlati, Y., N. Herrmann, W. Swardfager, H. Liu, L. Sham, E. K. Reim und K. L. Lanctot (2010). „A meta-analysis of cytokines in major depression“. In: *Biological psychiatry* 67.5, S. 446–457. ISSN: 0006-3223. DOI: 10.1016/j.biopsych.2009.09.033 (siehe S. 5).
- Driessen, E., P. Cuijpers, S. C. M. de Maat, A. A. Abbass, F. de Jonghe und J. J. M. Dekker (2010). „The efficacy of short-term psychodynamic psychotherapy for depression: A meta-analysis“. In: *Clinical psychology review* 30.1, S. 25–36. DOI: 10.1016/j.cpr.2009.08.010 (siehe S. 11).
- Driessen, E., L. M. Hegelmaier, A. A. Abbass, J. P. Barber, J. J. M. Dekker, H. L. Van, E. P. Jansma und P. Cuijpers (2015). „The efficacy of short-term psychodynamic psychotherapy for depression: A meta-analysis update“. In: *Clinical psychology review* 42, S. 1–15. DOI: 10.1016/j.cpr.2015.07.004 (siehe S. 11).
- Emons, W. H. M., R. R. Meijer und J. Denollet (2007). „Negative affectivity and social inhibition in cardiovascular disease: Evaluating type-D personality and its assessment using item response theory“. In: *Journal of psychosomatic research* 63.1, S. 27–39. ISSN: 1879-1360. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2007.03.010 (siehe S. 20).
-

- Failde, I. und I. Ramos (2000). „Validity and reliability of the SF-36 Health Survey Questionnaire in patients with coronary artery disease“. In: *Journal of Clinical Epidemiology* 53.4, S. 359–365. ISSN: 08954356. DOI: 10.1016/S0895-4356(99)00175-4 (siehe S. 21).
- Feistritz, H.-J., G. Klug, S. J. Reinstadler, M. Reindl, A. Mayr, J. Mair und B. Metzler (2016). „Novel biomarkers predicting cardiac function after acute myocardial infarction“. In: *British medical bulletin*. ISSN: 0007-1420. DOI: 10.1093/bmb/ldw027 (siehe S. 6).
- Fong, S. W., L. L. Few, W. C. See Too, B. Y. Khoo, N. N. I. Nik Ibrahim, S. A. Yahaya, Z. Yusof, R. Mohd Ali, A. R. Abdul Rahman und G. B. Yvonne-Tee (2015). „Systemic and coronary levels of CRP, MPO, sCD40L and PIGF in patients with coronary artery disease“. In: *BMC research notes* 8, S. 679. ISSN: 1756-0500. DOI: 10.1186/s13104-015-1677-8 (siehe S. 8, 11).
- Frasere-Smith, N. und F. Lespérance (2010). „Depression and cardiac risk: Present status and future directions“. In: *Heart (British Cardiac Society)* 96.3, S. 173–176. DOI: 10.1136/hrt.2009.186957 (siehe S. 2).
- Gazal, M., L. D. Souza, B. A. Fucolo, C. D. Wiener, R. A. Silva, R. T. Pinheiro, K. Jansen, G. Ghislene, J. P. Oses und M. P. Kaster (2013). „The impact of cognitive behavioral therapy on IL-6 levels in unmedicated women experiencing the first episode of depression: A pilot study“. In: *Psychiatry research* 209.3, S. 742–745. ISSN: 0165-1781. DOI: 10.1016/j.psychres.2013.03.002 (siehe S. 11).
- Goldstein, B. J., R. G. Scalia und X. L. Ma (2009). „Protective vascular and myocardial effects of adiponectin“. In: *Nature clinical practice. Cardiovascular medicine* 6.1, S. 27–35. ISSN: 1743-4297. DOI: 10.1038/ncpcardio1398 (siehe S. 6).
- Grande, G., J. Jordan, M. Kummel, C. Struwe, R. Schubmann, F. Schulze, C. Unterberg, R. von Kanel, B. M. Kudielka, J. Fischer und C. Herrmann-Lingen (2004). „Evaluation der deutschen Typ-D-Skala (DS14) und Prävalenz der Typ-D-Persönlichkeit bei kardiologischen und psychosomatischen Patienten sowie Gesunden“. In: *Psychotherapie, Psychosomatik, medizinische Psychologie* 54.11, S. 413–422. ISSN: 0937-2032. DOI: 10.1055/s-2004-828376 (siehe S. 20).
- Granville Smith, I., G. Parker, E. Cvejic und U. Vollmer-Conna (2015). „Acute coronary syndrome-associated depression: The salience of a sickness response analogy?“ In: *Brain, Behavior, and Immunity* 49, S. 18–24. ISSN: 08891591. DOI: 10.1016/j.bbi.2015.02.025 (siehe S. 48).
- Grundy, S. M., J. I. Cleeman, S. R. Daniels, K. A. Donato, R. H. Eckel, B. A. Franklin, D. J. Gordon, R. M. Krauss, P. J. Savage, S. C. Smith, J. A. Spertus und F. Costa (2005). „Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement“. In: *Circulation* 112.17, S. 2735–2752. ISSN: 0009-7322. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.169404 (siehe S. 3).
- Guo, M., C. Li, Y. Lei, S. Xu, D. Zhao und X.-Y. Lu (2017). „Role of the adipose PPAR $\gamma$ -adiponectin axis in susceptibility to stress and depression/anxiety-related behaviors“. In:

- 
- Molecular psychiatry* 22.7, S. 1056–1068. ISSN: 1476-5578. DOI: 10.1038/mp.2016.225 (siehe S. 7).
- HAMILTON, M. (1960). „A rating scale for depression“. In: *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 23, S. 56–62. ISSN: 0022-3050 (siehe S. 19).
- Hansson, G. K. (2005). „Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease“. In: *The New England journal of medicine* 352.16, S. 1685–1695. ISSN: 0028-4793. DOI: 10.1056/NEJMra043430 (siehe S. 4).
- Herrmann, C. (1997). „International experiences with the Hospital Anxiety and Depression Scale-A review of validation data and clinical results“. In: *Journal of psychosomatic research* 42.1, S. 17–41. ISSN: 1879-1360. DOI: 10.1016/s0022-3999(96)00216-4. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9055211/> (siehe S. 19).
- Herrmann-Lingen, C., U. Buss und Snaith R. Philip (2010). *HADS-D: Hospital Anxiety and Depression Scale - Deutsche Version: Deutsche Adaptation der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) von R. P. Snaith und A. S. Zigmond* (siehe S. 19).
- Herrmann-Lingen, C., M. E. Beutel, A. Bosbach, H.-C. Deter, K. Fritzsche, M. Hellmich, J. Jordan, J. Jünger, K.-H. Ladwig, M. Michal, K. Petrowski, B. Pieske, J. Ronel, W. Söllner, A. Stöhr, C. Weber, M. de Zwaan und C. Albus (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“. In: *Psychosomatic medicine* 78.6, S. 704–715. ISSN: 1534-7796. DOI: 10.1097/PSY.0000000000000332 (siehe S. 50).
- Hu, Y., X. Dong und J. Chen (2015). „Adiponectin and depression: A meta-analysis“. In: *Biomedical reports* 3.1, S. 38–42. ISSN: 2049-9434. DOI: 10.3892/br.2014.372 (siehe S. 7, 50).
- Iikuni, N., Q. Kwan Lam, L. Lu, G. Matarese und A. Cava (2008). „Leptin and Inflammation“. In: *Current Immunology Reviews* 4.2, S. 70–79. ISSN: 15733955. DOI: 10.2174/157339508784325046 (siehe S. 9).
- Isobe, T., S. Saitoh, S. Takagi, H. Takeuchi, Y. Chiba, N. Katoh und K. Shimamoto (2005). „Influence of gender, age and renal function on plasma adiponectin level: The Tanno and Sobetsu study“. In: *European journal of endocrinology* 153.1, S. 91–98. ISSN: 0804-4643. DOI: 10.1530/eje.1.01930 (siehe S. 47).
- Jéquier, E. (2002). „Leptin signaling, adiposity, and energy balance“. In: *Annals of the New York Academy of Sciences* 967, S. 379–388. ISSN: 0077-8923 (siehe S. 49, 50).
- Khafaji, H. A.R. H., A. B. Bener, N. M. Rizk und J. Al Suwaidi (2012). „Elevated serum leptin levels in patients with acute myocardial infarction; correlation with coronary angiographic and echocardiographic findings“. In: *BMC research notes* 5, S. 262. ISSN: 1756-0500. DOI: 10.1186/1756-0500-5-262 (siehe S. 49).
- Khot, U. N., M. B. Khot, C. T. Bajzer, S. K. Sapp, E. M. Ohman, S. J. Brener, S. G. Ellis, A. M. Lincoff und E. J. Topol (2003). „Prevalence of conventional risk factors in
-

- patients with coronary heart disease“. In: *JAMA* 290.7, S. 898–904. ISSN: 0098-7484. DOI: 10.1001/jama.290.7.898 (siehe S. 2).
- Känel, R. von (2004). „Platelet hyperactivity in clinical depression and the beneficial effect of antidepressant drug treatment: How strong is the evidence?“ In: *Acta Psychiatrica Scandinavica* 110.3, S. 163–177. ISSN: 0001690X. DOI: 10.1111/j.1600-0447.2004.00308.x (siehe S. 3).
- Känel, R. von (2014). „Neues aus der Psychokardiologie: Depression und koronare Herzkrankheit“. In: *Praxis* 103.2, S. 85–93. ISSN: 1661-8157. DOI: 10.1024/1661-8157/a001515 (siehe S. 2).
- Ladwig, K. H., R. T. Emeny, S. Haefner und M. E. Lacruz (2011). „Depression. Ein nach wie vor unterschätztes Risiko fuer die Entwicklung und Progression der koronaren Herzerkrankung“. In: *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 54.1, S. 59–65. DOI: 10.1007/s00103-010-1195-8 (siehe S. 2).
- Ladwig, K.-H., F. Lederbogen, C. Albus, C. Angermann, M. Borggrefe, D. Fischer, K. Fritzsche, M. Haass, J. Jordan, J. Jünger, I. Kindermann, V. Köllner, B. Kuhn, M. Scherer, M. Seyfarth, H. Völler, C. Waller und C. Herrmann-Lingen (2013). „Positionspapier zur Bedeutung psychosozialer Faktoren in der Kardiologie“. In: *Der Kardiologe* 7.1, S. 7–27. ISSN: 1864-9718. DOI: 10.1007/s12181-012-0478-8 (siehe S. 2, 5, 6).
- Ladwig, K.-H., J. Baumert, B. Marten-Mittag, K. Lukaschek, H. Johar, X. Fang, J. Ronel, C. Meisinger und A. Peters (2017). „Room for depressed and exhausted mood as a risk predictor for all-cause and cardiovascular mortality beyond the contribution of the classical somatic risk factors in men“. In: *Atherosclerosis* 257, S. 224–231. ISSN: 0021-9150. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.12.003 (siehe S. 2).
- Laghrissi-Thode, F., W. R. Wagner, B. G. Pollock, P. C. Johnson und M. S. Finkel (1997). „Elevated platelet factor 4 and beta-thromboglobulin plasma levels in depressed patients with ischemic heart disease“. In: *Biological psychiatry* 42.4, S. 290–295. ISSN: 0006-3223. DOI: 10.1016/S0006-3223(96)00345-9 (siehe S. 3).
- Lau, D. und S. Baldus (2006). „Myeloperoxidase and its contributory role in inflammatory vascular disease“. In: *Pharmacology & therapeutics* 111.1, S. 16–26. ISSN: 0163-7258. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2005.06.023 (siehe S. 10, 11).
- Laughlin, G. A., E. Barrett-Connor, S. May und C. Langenberg (2007). „Association of adiponectin with coronary heart disease and mortality: The Rancho Bernardo study“. In: *American journal of epidemiology* 165.2, S. 164–174. ISSN: 0002-9262. DOI: 10.1093/aje/kwk001 (siehe S. 7).
- Lehto, S. M., A. Huotari, L. Niskanen, T. Tolmunen, H. Koivumaa-Honkanen, K. Honkalampi, H. Ruotsalainen, K.-H. Herzig, H. Viinamäki und J. Hintikka (2010). „Serum adiponectin and resistin levels in major depressive disorder“. In: *Acta Psychiatrica Scandinavica* 121.3, S. 209–215. ISSN: 0001690X. DOI: 10.1111/j.1600-0447.2009.01463.x (siehe S. 7, 50).



- 
- Leichsenring, F. (2001). „Comparative effects of short-term psychodynamic psychotherapy and cognitive-behavioral therapy in depression: A meta-analytic approach“. In: *Clinical psychology review* 21.3, S. 401–419 (siehe S. 11).
- Leo, R., G. Di Lorenzo, M. Tesauro, C. Razzini, G. B. Forleo, G. Chiricolo, C. Cola, M. Zanasi, A. Troisi, A. Siracusano, R. Lauro und F. Romeo (2006a). „Association between enhanced soluble CD40 ligand and proinflammatory and prothrombotic states in major depressive disorder: Pilot observations on the effects of selective serotonin reuptake inhibitor therapy“. In: *The Journal of clinical psychiatry* 67.11, S. 1760–1766. ISSN: 0160-6689 (siehe S. 8).
- Leo, R., G. Di Lorenzo, M. Tesauro, C. Cola, E. Fortuna, M. Zanasi, A. Troisi, A. Siracusano, R. Lauro und F. Romeo (2006b). „Decreased plasma adiponectin concentration in major depression“. In: *Neuroscience letters* 407.3, S. 211–213. ISSN: 0304-3940. DOI: 10.1016/j.neulet.2006.08.043 (siehe S. 7, 50).
- Lett, H. S., J. A. Blumenthal, M. A. Babyak, A. Sherwood, T. Strauman, C. Robins und M. F. Newman (2004). „Depression as a risk factor for coronary artery disease: Evidence, mechanisms, and treatment“. In: *Psychosomatic medicine* 66.3, S. 305–315. ISSN: 1534-7796 (siehe S. 2, 3).
- Li, H., K. Sun, R. Zhao, J. Hu, Z. Hao, F. Wang, Y. Lu, F. Liu und Y. Zhang (2017). „Inflammatory biomarkers of coronary heart disease“. In: *Frontiers in bioscience (Landmark edition)* 22, S. 504–515. ISSN: 1093-4715 (siehe S. 10).
- Lu, X.-Y. (2007). „The leptin hypothesis of depression: A potential link between mood disorders and obesity?“. In: *Current opinion in pharmacology* 7.6, S. 648–652. ISSN: 1471-4892. DOI: 10.1016/j.coph.2007.10.010 (siehe S. 9, 10, 49).
- Martin, S. S., A. Qasim und M. P. Reilly (2008). „Leptin resistance: a possible interface of inflammation and metabolism in obesity-related cardiovascular disease“. In: *Journal of the American College of Cardiology* 52.15, S. 1201–1210. ISSN: 0735-1097. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.05.060 (siehe S. 9).
- McDermott, M. M., B. Schmitt und E. Wallner (1997). „Impact of medication nonadherence on coronary heart disease outcomes. A critical review“. In: *Archives of internal medicine* 157.17, S. 1921–1929. ISSN: 0003-9926 (siehe S. 2).
- Meisel, S. R., M. Ellis, C. Pariente, H. Pauzner, M. Liebowitz, D. David und I. Shimon (2001). „Serum leptin levels increase following acute myocardial infarction“. In: *Cardiology* 95.4, S. 206–211. ISSN: 0008-6312. DOI: 10.1159/000047373 (siehe S. 49).
- Michel, N. A., A. Zirlik und D. Wolf (2017). „CD40L and Its Receptors in Atherothrombosis—An Update“. In: *Frontiers in cardiovascular medicine* 4, S. 40. DOI: 10.3389/fcvm.2017.00040 (siehe S. 7).
- Milaneschi, Y., A. R. Sutin, A. Terracciano, M. Canepa, K. S. Gravenstein, J. M. Egan, N. Vogelzangs, J. M. Guralnik, S. Bandinelli, B. W.J. H. Penninx und L. Ferrucci (2014). „The association between leptin and depressive symptoms is modulated by abdominal adiposity“. In: *Psychoneuroendocrinology* 42, S. 1–10. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2013.12.015 (siehe S. 10).
-

- Miller, G. E. und S. Cohen (2001). „Psychological interventions and the immune system: A meta-analytic review and critique“. In: *Health psychology : official journal of the Division of Health Psychology, American Psychological Association* 20.1, S. 47–63. ISSN: 0278-6133 (siehe S. 11).
- Moreira, F. P., T. d. A. Cardoso, T. C. Mondin, L. D.d. M. Souza, R. Silva, K. Jansen, J. P. Oses und C. D. Wiener (2015). „The effect of proinflammatory cytokines in Cognitive Behavioral Therapy“. In: *Journal of neuroimmunology* 285, S. 143–146. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2015.06.004 (siehe S. 11).
- Musselman, D. L., A. Tomer, A. K. Manatunga, B. T. Knight, M. R. Porter, S. Kasey, U. Marzec, L. A. Harker und C. B. Nemeroff (1996). „Exaggerated platelet reactivity in major depression“. In: *The American journal of psychiatry* 153.10, S. 1313–1317. DOI: 10.1176/ajp.153.10.1313 (siehe S. 3).
- Nemeroff, C. B. und W. W. Vale (2005). „The neurobiology of depression: Inroads to treatment and new drug discovery“. In: *The Journal of clinical psychiatry* 66 Suppl 7, S. 5–13. ISSN: 0160-6689 (siehe S. 3).
- Neubauer, H., F. Petrak, D. Zahn, F. Pepinghege, A.-K. Hagele, P.-A. Pirkl, I. Uhl, G. Juckel, A. Mugge und S. Herpertz (2013). „Newly diagnosed depression is associated with increased beta-thromboglobulin levels and increased expression of platelet activation markers and platelet derived CD40-CD40L“. In: *Journal of psychiatric research* 47.7, S. 865–871. ISSN: 0022-3956. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2013.03.011 (siehe S. 8).
- Nowakowski, A. C. H. (2014). „Chronic inflammation and quality of life in older adults: A cross-sectional study using biomarkers to predict emotional and relational outcomes“. In: *Health and quality of life outcomes* 12, S. 141. DOI: 10.1186/s12955-014-0141-0 (siehe S. 6).
- Pan, A., N. Keum, O. I. Okereke, Q. Sun, M. Kivimaki, R. R. Rubin und F. B. Hu (2012). „Bidirectional association between depression and metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies“. In: *Diabetes care* 35.5, S. 1171–1180. ISSN: 1935-5548. DOI: 10.2337/dc11-2055 (siehe S. 3).
- Pariante, C. M. und S. L. Lightman (2008). „The HPA axis in major depression: Classical theories and new developments“. In: *Trends in neurosciences* 31.9. ISSN: 0166-2236. DOI: 10.1016/j.tins.2008.06.006 (siehe S. 3).
- Pérez-Pérez, A., T. Vilariño-García, P. Fernández-Riejos, J. Martín-González, J. J. Segura-Egea und V. Sánchez-Margalet (2017). „Role of leptin as a link between metabolism and the immune system“. In: *Cytokine & growth factor reviews* 35, S. 71–84. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2017.03.001 (siehe S. 8, 9).
- Pöttsch, B. und K. Madlener, Hrsg. (2010). *Hämostaseologie: Grundlagen, Diagnostik, Therapie*. 2., vollst. aktual. und erw. Aufl. Berlin: Springer. ISBN: 978-3-642-01544-1. URL: <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-01544-1> (siehe S. 3).

- 
- Robert Koch Institut (2010). *Krankheitskosten*. Hrsg. von M. Nöthen und K. Böhm. Bd. 48. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Berlin: Robert-Koch-Inst. ISBN: 9783896062031. URL: <http://nbn-resolving.de/urn:nbn:de:0257-1003763> (siehe S. 1).
- (2015). *Gesundheit in Deutschland*. Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Gemeinsam getragen von RKI und Destatis. Berlin. ISBN: 9783896062253 (siehe S. 1).
- Roehling, H. (2009). „Lebensqualitaet bei Adipositas. Evaluierung anhand des SF-36-Fragebogens“. Dissertationsschrift. Muenchen: Technische Universitaet Muenchen (siehe S. 49).
- Rosmond, R. und P. Bjorntorp (2000). „The hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity as a predictor of cardiovascular disease, type 2 diabetes and stroke“. In: *Journal of Internal Medicine* 247.2, S. 188–197. ISSN: 0954-6820. DOI: 10.1046/j.1365-2796.2000.00603.x (siehe S. 3).
- Sattar, N., G. Wannamethee, N. Sarwar, J. Chernova, D. A. Lawlor, A. Kelly, A. M. Wallace, J. Danesh und P. H. Whincup (2009). „Leptin and coronary heart disease: prospective study and systematic review“. In: *Journal of the American College of Cardiology* 53.2, S. 167–175. ISSN: 0735-1097. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.09.035 (siehe S. 47).
- Schiepers, O. J. G., M. C. Wichers und M. Maes (2005). „Cytokines and major depression“. In: *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* 29.2, S. 201–217. ISSN: 0278-5846. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2004.11.003 (siehe S. 5).
- Sebastiani, P., B. Thyagarajan, F. Sun, L. S. Honig, N. Schupf, S. Cosentino, M. F. Feitosa, M. Wojczynski, A. B. Newman, M. Montano und T. T. Perls (2016). „Age and Sex Distributions of Age-Related Biomarker Values in Healthy Older Adults from the Long Life Family Study“. In: *Journal of the American Geriatrics Society* 64.11, e189–e194. DOI: 10.1111/jgs.14522 (siehe S. 47).
- Segerstrom, S. C. und G. E. Miller (2004). „Psychological stress and the human immune system: A meta-analytic study of 30 years of inquiry“. In: *Psychological bulletin* 130.4, S. 601–630. ISSN: 0033-2909. DOI: 10.1037/0033-2909.130.4.601 (siehe S. 5).
- Siever, L. J. und K. L. Davis (1985). „Overview: Toward a dysregulation hypothesis of depression“. In: *The American journal of psychiatry* 142.9, S. 1017–1031. DOI: 10.1176/ajp.142.9.1017 (siehe S. 3).
- Snaith, R. P., A. S. Zigmond, C. Herrmann-Lingen und U. Buss, Hrsg. (1995). *Hospital anxiety and depression scale: Deutsche Version ; HADS-D ; ein Fragebogen zur Erfassung von Angst und Depressivitaet in der somatischen Medizin ; Testdokumentation und Handanweisung*. 1. Aufl. Bern: Huber. ISBN: 978-3-456-82586-1 (siehe S. 18).
- Souza, R. A., C. M. R. Alves, C. S. V. de Oliveira, A. F. Reis und A. C. Carvalho (2017). „Circulating levels of adiponectin and extent of coronary artery disease in patients undergoing elective coronary angiography“. In: *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas* 51.2, e6738. DOI: 10.1590/1414-431X20176738 (siehe S. 7).
-

- Stafford, L., M. Berk und H. J. Jackson (2007). „Validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale and Patient Health Questionnaire-9 to screen for depression in patients with coronary artery disease“. In: *General hospital psychiatry* 29.5, S. 417–424. ISSN: 0163-8343. DOI: 10.1016/j.genhosppsych.2007.06.005 (siehe S. 19).
- Talarowska, M., J. Szemraj und P. Gałeczki (2015). „Myeloperoxidase gene expression and cognitive functions in depression“. In: *Advances in medical sciences* 60.1, S. 1–5. DOI: 10.1016/j.advms.2014.06.001 (siehe S. 11).
- Teng, N., G. J. Maghzal, J. Talib, I. Rashid, A. K. Lau und R. Stocker (2017). „The roles of myeloperoxidase in coronary artery disease and its potential implication in plaque rupture“. In: *Redox report : communications in free radical research* 22.2, S. 51–73. DOI: 10.1080/13510002.2016.1256119 (siehe S. 10, 11).
- Thombs, B. D., E. B. Bass, D. E. Ford, K. J. Stewart, K. K. Tsilidis, U. Patel, J. A. Fauerbach, D. E. Bush und R. C. Ziegelstein (2006). „Prevalence of depression in survivors of acute myocardial infarction“. In: *Journal of general internal medicine* 21.1, S. 30–38. ISSN: 1525-1497. DOI: 10.1111/j.1525-1497.2005.00269.x (siehe S. 2).
- Tziakas, D. N., G. K. Chalikias, J. C. Kaski, A. Kekes, E. I. Hatzinikolaou, D. A. Stakos, I. K. Tentis, A. X. Kortsaris und D. I. Hatseras (2007). „Inflammatory and anti-inflammatory variable clusters and risk prediction in acute coronary syndrome patients: a factor analysis approach“. In: *Atherosclerosis* 193.1, S. 196–203. ISSN: 0021-9150. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.06.016 (siehe S. 4).
- Universität Zürich, Hrsg. *UZH - Methodenberatung - Einfaktorielle Varianzanalyse (mit Messwiederholung)*. URL: [https://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse\\_spss/unterschiede/zentral/evarianzmessw.html](https://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse_spss/unterschiede/zentral/evarianzmessw.html) (siehe S. 26).
- UZH - Methodenberatung - Kruskal-Wallis-Test* (26.09.2018). URL: [https://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse\\_spss/unterschiede/zentral/kruskal.html](https://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse_spss/unterschiede/zentral/kruskal.html) (siehe S. 23).
- UZH - Methodenberatung - Rangkorrelation nach Spearman* (26.09.2018). URL: [https://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse\\_spss/zusammenhaenge/rangkorrelation.html](https://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse_spss/zusammenhaenge/rangkorrelation.html) (siehe S. 23).
- UZH - Methodenberatung - Wilcoxon-Test* (26.09.2018). URL: [https://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse\\_spss/unterschiede/zentral/wilcoxon.html](https://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse_spss/unterschiede/zentral/wilcoxon.html) (siehe S. 24).
- Vaccarino, V., M.-L. Brennan, A. H. Miller, J. D. Bremner, J. C. Ritchie, F. Lindau, E. Veledar, S. Su, N. V. Murrah, L. Jones, F. Jawed, J. Dai, J. Goldberg und S. L. Hazen (2008). „Association of major depressive disorder with serum myeloperoxidase and other markers of inflammation: A twin study“. In: *Biological psychiatry* 64.6, S. 476–483. ISSN: 0006-3223. DOI: 10.1016/j.biopsych.2008.04.023 (siehe S. 11).
- van Dooren, F. E. P., F. R. J. Verhey, F. Pouwer, C. G. Schalkwijk, S. J. S. Sep, C. D. A. Stehouwer, R. M. A. Henry, P. C. Dagnelie, N. C. Schaper, C. J. H. van der Kallen, A. Koster, M. T. Schram und J. Denollet (2016). „Association of Type D personality with increased vulnerability to depression: Is there a role for inflammation or endothelial

- 
- dysfunction? - The Maastricht Study“. In: *Journal of affective disorders* 189, S. 118–125. ISSN: 0165-0327. DOI: 10.1016/j.jad.2015.09.028 (siehe S. 5, 48).
- Varo, N., J. A. de Lemos, P. Libby, D. A. Morrow, S. A. Murphy, R. Nuzzo, C. M. Gibson, C. P. Cannon, E. Braunwald und U. Schonbeck (2003). „Soluble CD40L: risk prediction after acute coronary syndromes“. In: *Circulation* 108.9, S. 1049–1052. ISSN: 0009-7322. DOI: 10.1161/01.CIR.0000088521.04017.13 (siehe S. 7).
- Wang, H., M. Naghavi, C. Allen, R. M. Barber, Z. A. Bhutta und et. Al. (2016). „Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015“. In: *The Lancet* 388.10053, S. 1459–1544. ISSN: 01406736. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31012-1 (siehe S. 1).
- Wang, Y., X.-Y. Chen, K. Wang, S. Li und X.-Y. Zhang (2017). „Myeloperoxidase polymorphism and coronary artery disease risk: A meta-analysis“. In: *Medicine* 96.27, e7280. DOI: 10.1097/MD.00000000000007280 (siehe S. 11).
- Weiß, C. (2013). *Basiswissen Medizinische Statistik*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. ISBN: 978-3-642-34260-8. DOI: 10.1007/978-3-642-34261-5 (siehe S. 23).
- Wolk, R., P. Berger, R. J. Lennon, E. S. Brilakis, B. D. Johnson und V. K. Somers (2004). „Plasma leptin and prognosis in patients with established coronary atherosclerosis“. In: *Journal of the American College of Cardiology* 44.9, S. 1819–1824. ISSN: 0735-1097. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.07.050 (siehe S. 47).
- Yamamoto, Y., H. Hirose, I. Saito, M. Tomita, M. Taniyama, K. Matsubara, Y. Okazaki, T. Ishii, K. Nishikai und T. Saruta (2002). „Correlation of the adipocyte-derived protein adiponectin with insulin resistance index and serum high-density lipoprotein-cholesterol, independent of body mass index, in the Japanese population“. In: *Clinical science (London, England : 1979)* 103.2, S. 137–142. ISSN: 0143-5221 (siehe S. 47).
- Yusuf, S., S. Reddy, S. Ounpuu und S. Anand (2001a). „Global burden of cardiovascular diseases: Part I: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization“. In: *Circulation* 104.22, S. 2746–2753. ISSN: 0009-7322 (siehe S. 3).
- (2001b). „Global Burden of Cardiovascular Diseases: Part II: Variations in Cardiovascular Disease by Specific Ethnic Groups and Geographic Regions and Prevention Strategies“. In: *Circulation* 104.23, S. 2855–2864. ISSN: 0009-7322. DOI: 10.1161/hc4701.099488 (siehe S. 3).
- Zigmond, A. S. und R. P. Snaith (1983). „The hospital anxiety and depression scale“. In: *Acta Psychiatrica Scandinavica* 67.6, S. 361–370. ISSN: 0001690X. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x (siehe S. 18).
-