

Aus der Klinik mit Schwerpunkt Psychosomatik
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Cortisol-Profile bei Patienten mit Koronarer Herzkrankheit –
Unterschiede zwischen leicht versus stärker depressiven
und ängstlichen versus nicht ängstlichen Patienten

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Luisa Johanna Weber
aus Berlin

Datum der Promotion: 17. September 2021

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
Zusammenfassung	6
Abstract	8
1. EINLEITUNG	9
1.1 Die Koronare Herzkrankheit (KHK)	9
1.2 Depression, Angsterkrankungen & KHK.....	10
1.3 Cortisol-Aufwach-Reaktion (Cortisol Awakening Response, CAR).....	12
1.4 Depression, KHK & Cortisol	14
1.5 Angst, KHK und Cortisol.....	16
1.6 Fragestellung (Hypothesen)	17
2. MATERIAL und METHODEN	17
2.1 Patientenauswahl	17
2.2 Psychologische Fragebögen	18
2.3 Protokoll Cortisol-Proben (CAR) und Analyse.....	21
2.4 Statistische Auswertung	24
3. ERGEBNISSE	24
3.1 Soziodemographische Charakteristika der Patienten	24
3.2 Schlafanamnese und Zeitpunkt des Erwachens am Tag der Cortisol-Messungen	27
3.3 Verteilung des Alters, des BMI und der Cortisol-Werte	27
3.4 ANOVA mit Messwiederholung für vier Zeitpunkte der Cortisol-Messung	29
3.5 ANOVA für die HADS-Subskala Depression (Haupthypothese 1).....	31
3.6 ANOVA für die HADS-Subskala Angst (Haupthypothese 2)	33
3.7 Prüfung der Nebenhypothese 1	36
4. DISKUSSION	37
4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse	37
4.2 Cortisol-Profile depressiver KHK-Patienten.....	38
4.3 Cortisol-Profile moderat depressiver versus stärker depressiver KHK-Patienten (Haupthypothese 1).....	38

4.4 Cortisol-Profile ängstlicher versus nicht ängstlicher KHK-Patienten mit moderater Depressivität (Haupthypothese 2)	40
4.5 Cortisol-Ausschüttung, MI und LVEF (Nebenhypothese 1).....	41
4.6 Schlafanamnese	42
4.7 Inflammation und Progression der KHK.....	42
4.8 Medikamentenadhärenz, Gesundheitsverhalten und Progression der KHK.....	43
4.9 Medikamentöse Therapie der Depression	44
4.10 Zielstrukturen veränderter Cortisol-Ausschüttung	45
4.11 Erschöpfung der HPA-Achse	46
4.12 Stärken & Schwächen der Arbeit	47
4.13 Ausblick	49
4.14 Fazit.....	50
Literaturverzeichnis.....	51
Eidesstattliche Versicherung.....	61
Lebenslauf.....	62
Danksagung.....	64

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Patientencharakteristika zu Studienbeginn (n = 77)	26
Tab. 2: Schlafanamnese.....	27
Tab. 3: Vergleich der Cortisol-Konzentrationen (nmol/l) zwischen moderat depressiven (HADS <10) und stärker depressiven Patienten.....	31
Tab. 4: Vergleich der Cortisol-Konzentrationen (nmol/l) zwischen nicht ängstlichen (HADS <11) und ängstlichen Patienten.	33

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Deutsche Version des HADS (HADS-D).....	20
Abb. 2: Zeitverlauf eines fiktiven Datensatzes mit vier aufeinanderfolgenden Messungen.	23
Abb. 3: Besonderheiten bei der Berechnung der AUCi.	23
Abb. 4: Boxplots zur Verteilung des Alters und des BMI.....	28
Abb. 5: Boxplots zur Verteilung der Cortisol-Werte	28
Abb. 6: Boxplots zur Verteilung der berechneten Werte AUCg und AUCi aus den Cortisol-Werten	29
Abb. 7: ANOVA mit Messwiederholung	30
Abb. 8: ANOVA mit Messwiederholung im Vergleich von moderat versus stärker depressiven Patienten.	32
Abb. 9: ANOVA mit Messwiederholung im Vergleich von ängstlichen versus nicht ängstlichen Patienten.	35

Abkürzungsverzeichnis

ACE – Angiotensin Converting Enzyme

ACS – Acute Coronary Syndrome/Akutes Koronarsyndrom

ACTH – Adrenocorticotropin

ASS – Acetylsalizylsäure

AUC_g/CAR_g – Area under the curve/ Cortisol Awakening Response with respect to ground

AUC_i/CAR_i – Area under the curve/ Cortisol Awakening Response with respect to increase

BDI – Beck Depression Inventory

BMI – Body Mass Index

CABG – Coronary Artery Bypass Graft/ Koronararterien-Bypass-Operation

CAR – Cortisol Awakening Response

CRH – Corticotropin Releasing Hormone

CRP – C-reaktives Protein

DFG – Deutsche Forschungsgemeinschaft

HADS-(D) – Hospital Anxiety and Depression Scale (deutsche Version)

HPA-Achse - Hypothalamus Pituitary Adrenal/ Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse

KHK/CHD – Koronare Herzkrankheit/ Coronary Heart Disease

LVEF – Linksventrikuläre Ejektionsfraktion/ Left Ventricular Ejection Fraction

MI – Myokardinfarkt

NYHA – New York Heart Association Classification

PCI – Percutaneous Coronary Intervention/Perkutane Koronarintervention

PTBS – Posttraumatische Belastungsstörung

TSST – Trier Social Stress Test

Zur Verbesserung des Leseflusses wird bei der Bezeichnung „Patienten“ und anderen personenbezogenen Wörtern die männliche Form verwendet. Ebendiese Begriffe gelten grundsätzlich für alle Geschlechter.

Zusammenfassung

Hintergrund: Der Zusammenhang von Depression, Angst und der Entstehung bzw. Progression der Koronaren Herzkrankheit (KHK) ist Gegenstand aktueller Forschung. Eine veränderte Regulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HPA-Achse) mit ihrem Endprodukt Cortisol wird als mediiender Pathomechanismus diskutiert, die Literatur ist jedoch inkonsistent. In der aktuellen Studie wurden Cortisol-Profile von moderat depressiven KHK-Patienten hinsichtlich der Cortisol-Aufwach-Reaktion (CAR) untersucht. Die Untersuchung erfolgte als Add-on-Studie im Rahmen einer DFG-geförderten Multicenter-Studie zu KHK und Depression. Es wurde hypothetisiert, dass die stärker depressiven Patienten und die ängstlichen Patienten eine höhere AUCi und AUCg („area under the curve with respect to increase“ bzw. „with respect to ground“) aufweisen.

Methode: Bei 77 Patienten mit stabiler KHK (16 Frauen; $60 \pm 8,4$ Jahre) wurde die CAR (Speichelproben +0, +30, +45, +60 min nach dem Erwachen) gemessen. Die Cortisol-Konzentrationen wurden mittels Radioimmunoassay bestimmt. AUCi und AUCg konnten nach standardisierten Formeln errechnet werden. Die depressive und ängstliche Symptomatik wurden mittels Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) erfasst. Mittels Mediansplit wurden die Patienten in moderat versus stärker depressive sowie ängstliche versus nicht ängstliche Patienten unterteilt. Die statistische Auswertung erfolgte mittels SPSS (ANOVA mit Messwiederholung, t-Tests, Korrelationen).

Ergebnisse: Die ANOVA zeigte einen signifikanten Haupteffekt für den Faktor Zeit ($p < 0,001$), was auf eine signifikante CAR in der Gesamtstichprobe hinweist. Die Konzentrationen der Cortisol-Einzelmessungen, AUCg und AUCi der moderat im Vergleich zu den stärker depressiven Patienten unterschieden sich in ihrem Verlauf nicht signifikant ($p > 0,05$).

Es besteht ein Unterschied zwischen der ängstlichen und nicht ängstlichen Gruppe über den Verlauf der Zeit in der Cortisol-Konzentration ($p = 0,003$). Ängstliche Patienten zeigten eine höhere AUCi als nicht ängstliche Patienten ($p = 0,006$). Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) korreliert signifikant mit der AUCg ($p = 0,035$).

Diskussion: Die Hypothese einer höheren CAR bei den stärker depressiven versus moderat depressiven KHK-Patienten konnte nicht bestätigt werden, was mit der eingeschränkten Aussagefähigkeit bei der vorselektierten Stichprobe moderat depressiver KHK-Patienten zusammenhängen könnte. Bei den ängstlichen Patienten zeigen sich entgegen der Erwartung einerseits niedrigere Cortisol-Spiegel zum Zeitpunkt des Erwachens, andererseits eine im Anschluss intensivere AUCi der CAR, was mit der Hypothese einer stärkeren HPA-Achsen-Aktivierung bei ängstli-

chen Probanden konform ist. Die Ergebnisse weisen auf eine veränderte Regulation der HPA-Achse bei ängstlichen KHK-Patienten hin. Inwieweit diese zu einer Progression der KHK beitragen könnten, muss durch weitere Studien untersucht werden.

Abstract

Objectives: The association of depressive and anxiety disorders and development or progression of coronary heart disease (CHD) is a focus of current research. An association of hypothalamus-pituitary adrenal axis (HPA axis) dysfunction and cortisol is among the discussed pathways but the literature has been inconsistent. The purpose of the present study was to investigate the cortisol awakening response (CAR) in a sample of moderately depressed patients with stable CHD. The study was part of a larger DFG-funded multicentre study on depression and CHD. We hypothesized that the more depressed and anxious patients would show a larger AUC_i und AUC_g (“area under the curve with respect to increase” and “with respect to ground”).

Methods: 77 CHD patients (16 women; 60 ± 8.4 years) were analyzed with regard to the CAR (saliva samples at +0, +30, +45, +60 min after awakening). Cortisol concentrations were analysed by radioimmunoassay. AUC_i and AUC_g were calculated using standardized formula. The Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) was used to assess depressive and anxious symptoms. A median-split was performed to compare moderately versus severely depressed patients and anxious versus non anxious patients. Data were analyzed using SPSS (repeated measures ANOVA, t-tests, correlation analyses).

Results: ANOVA revealed a significant main effect of time ($p < 0.001$) indicating a significant CAR in the overall sample. There were no significant differences between single cortisol concentrations, AUC_g and AUC_i in moderately depressed patients versus severely depressed patients ($p > 0.05$).

We found a difference in cortisol concentrations between anxious and non anxious patients over time ($p = 0.003$). AUC_i was significantly higher in anxious compared to non anxious patients ($p = 0.006$). Left ventricular ejection fraction (LVEF) and AUC_g were significantly correlated ($p = 0.035$).

Discussion: Our results could not show a higher CAR for severely depressed in comparison to moderately depressed CHD patients. This could be explained by our preselected sample of moderately depressed patients. Contradictory to our expectations anxious patients show lower concentrations at awakening and a more intense AUC_i. This is in line with the hypothesis of an activation of HPA axis in anxious patients. Results point out to a changed regulation of cortisol secretion in anxious CHD patients. To what extent these results contribute to a progression of CHD needs to be investigated in further studies.

1. EINLEITUNG

1.1 Die Koronare Herzkrankheit (KHK)

Nicht nur in unserer heute stetig älter werdenden westlichen Gesellschaft, sondern auch weltweit nimmt die Inzidenz und Mortalität durch kardiovaskuläre Erkrankungen immer weiter zu (Dorner & Rieder 2005, GBD 2016, Sanchis-Gomar et al. 2016). Die Folgen der KHK führen bei betroffenen Patienten zu funktionellen, alltagsrelevanten Einschränkungen und wirken sich oft dramatisch auf die Lebensqualität und Leistungsfähigkeit aus.

Als KHK bezeichnet man die Arteriosklerose an den Herzkranzgefäßen, bei der es durch Stenosen in den Koronararterien zu einer Koronarinsuffizienz kommt, d.h. zu einem größeren Sauerstoffbedarf als –angebot im Herzmuskel (Herold 2020, Sanchis-Gomar et al. 2016). Bei der Myokardischämie werden die asymptomatische und die symptomatische KHK unterschieden. Zur symptomatischen KHK gehören die stabile Angina Pectoris, das akute Koronarsyndrom (ACS), die ischämische Herzmuskelschädigung, Herzrhythmusstörungen und der plötzliche Herztod (Herold 2020, Sanchis-Gomar et al. 2016).

Das Leitsymptom für die Minderversorgung des Herzmuskels ist die Angina Pectoris, ein v.a. retrosternaler oder linksthorakaler Schmerz, der durch Belastungssituationen ausgelöst werden kann und bisweilen in die Schultern, den linken Arm, in den Rücken, den Oberbauch bzw. in den Kiefer ausstrahlt (Herold 2020). Die typische Angina Pectoris wird hervorgerufen durch unterschiedlichste physische und psychische Belastungen, bspw. nach Kälteexposition, postprandial, während hypertensiver Entgleisungen oder durch emotionalen Stress. Ist der Auslöser der Symptome beendet, bildet sich in der Regel nach einigen Minuten auch die akute Symptomatik zurück (Herold 2020, Thygesen et al. 2018).

Die Symptomausprägung kann sehr unterschiedlich sein, häufig kommt es zu einem akut einsetzenden Enge- und Druckgefühl, das mit Todesangst und Dyspnoe einhergeht. Aber auch asymptomatische Verläufe bei akuter Myokardischämie können auftreten, z.B. bei Diabetikern mit autonomer Polyneuropathie (Herold 2020).

Aufgrund des Erreichens von Zielen u.a. in der primären und sekundären Prävention bzw. Fortschritten in der Akutbehandlung, folgt die Anzahl der Todesfälle durch die KHK in Deutschland einem rückläufigen Trend (RKI 2015). Nichtsdestotrotz bleiben kardiovaskuläre Erkrankungen weiterhin die Todesursache Nummer eins (Statistisches Bundesamt 2018, RKI 2015, Herold 2020).

Die Prävalenz der KHK beträgt für Frauen in Deutschland ca. 7% und für Männer ca. 10% (RKI 2015).

Neben bekannten v.a. somatischen Risikofaktoren wie männliches Geschlecht, positive Familienanamnese, Übergewicht, arterielle Hypertonie, LDL-Hypercholesterinämie bei gleichzeitiger HDL-Erniedrigung, Hypertriglyzeridämie, Diabetes mellitus, Gerinnungsstörungen, wie z.B. eine Fibrinogen-Erhöhung und Lifestyle-Faktoren wie Rauchen, Fehlernährung und Bewegungsmangel werden auch psychosoziale Risikofaktoren diskutiert: Ein negativer Affekt, v.a. Depressivität, Angst und vitale Erschöpfung, Persönlichkeitsvariablen wie die „Typ-D-Persönlichkeit“ und akut sowie chronisch erlebter Stress können zur Entstehung und Progression der KHK beitragen (Albus et al. 2019, Rozanski et al. 2005, Rozanski et al. 1999)

Psychosoziale Risikofaktoren tragen zum einen durch ein verändertes Gesundheitsverhalten (bspw. Rauchen) und zum anderen über verschiedene pathophysiologische und psychobiologische Prozesse, die noch nicht vollständig geklärt sind, zu einem erhöhten KHK-Risiko bei (Albus et al. 2019, Rozanski et al. 2005, Rozanski et al. 1999). Inflammatorische Prozesse (quantifizierbar bspw. mittels high sensitivity C-reaktives Protein, CRP), prokoagulatorische Veränderungen, eine verstärkte Sympathikus-Aktivierung, sowie Veränderungen der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-(HPA)-Achse wie in der vorliegenden Studie mit Veränderungen in psychobiologischen Prozessen wie der physiologischen Cortisol-Ausschüttung untersucht, sind in die Pathogenese der KHK involviert (Albus et al. 2019, Bhattacharyya et al. 2008, Carney & Freedland 2017, Hansson 2005, Hermann-Lingen 2000, Rozanski et al. 1999) .

1.2 Depression, Angsterkrankungen & KHK

Die Prävalenz von Depressionen ist hoch: Ungefähr 300 Mio. Menschen weltweit leiden an einer depressiven Erkrankung, das entspricht ca. 4,4% (2015) der gesamten Weltpopulation (WHO 2017). In Deutschland liegt die Prävalenz für depressive Störungen mit 8,1% sogar über dem weltweiten Durchschnitt (Busch et al. 2013). Jeder Zehnte in Deutschland erkrankt im Laufe des Lebens an einer depressiven Störung (Lebenszeitprävalenz 11,6%, Frauen 15,4%, Männer 7,8%, Busch et al. 2013).

Gesundheitsökonomisch betrachtet stellen psychische Erkrankungen einen erheblichen Kostenfaktor für das Gesundheitssystem dar. 2002 lagen die direkten Kosten depressiver Erkrankungen bei über 1,6 Milliarden Euro (Friemel et al. 2005).

Zahlreiche unabhängige Meta-Analysen (u.a. Gan et al. 2014, Nicholson et al. 2006, Barth et al. 2004, Rugulies 2002) und eine systematische Übersichtsarbeit (Wulsin & Singal 2003) bestäti-

gen, dass depressive Erkrankungen einen Risikofaktor für die Entstehung und Progression der KHK darstellen.

Sowohl depressive Störungen als auch Angsterkrankungen erhöhen die Wahrscheinlichkeit für kardial bedingte Komplikationen bei stabilen KHK-Patienten (Frasere-Smith & Lespérance 2008). In einer großen Kohortenstudie (Surtees et al. 2008, Beobachtungszeitraum im Median 8,5 Jahre) mit knapp 20.000 Patienten ohne Symptome einer Herzerkrankung, konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einer Depression mit einer 2,7-fach erhöhten Wahrscheinlichkeit an einer ischämischen Herzerkrankung starben als nicht depressive Patienten. Besonders eine neu aufgetretene depressive Episode scheint für die Mortalität von Relevanz zu sein (Surtees et al. 2008).

Die Co-Morbidität einer Depression betrifft 17-27% der Patienten mit einer KHK und ggf. bereits stattgefundenem Myokardinfarkt (MI, Rudisch & Nemeroff 2003). In einer Übersichtsarbeit konnten Thombs und Koautoren (2006) bei 19,8% der Patienten nach einem MI Symptome einer Depression, erfasst mittels strukturierten Interviews oder Fragebögen, finden. Depressive Erkrankungen treten dreimal häufiger bei Patienten mit bereits stattgehabtem MI auf als bei einer gesunden Vergleichspopulation (Lichtman et al. 2008, Thombs et al. 2006). 15-20% der Patienten nach einem MI erfüllen die Kriterien einer Major Depression und deutlich mehr Patienten zeigen depressive Symptome (Lichtman et al. 2008). Die Metaanalysen von Meijer und Koautoren (2011) und van Melle und Koautoren (2004) konnten zeigen, dass eine Depression nach einem MI mit einem erhöhten Risiko für erneute kardiovaskuläre Ereignisse und mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert ist. Depressive Patienten zeigten in der Studie von Frasere-Smith und Koautoren eine deutlich höhere Mortalität sowohl sechs (Frasere-Smith et al. 1993) als auch 18 Monate (Frasere-Smith et al. 1995) nach einem Myokardinfarkt als Patienten ohne Depression.

Ein wichtiger Mechanismus, über den depressive Erkrankungen zu einem erhöhten Auftreten kardialer Vorfälle beitragen, ist die körperliche Inaktivität, die häufig mit Depressionen einhergeht (Sin et al. 2016). Diesen Zusammenhang von Depression und körperlicher Inaktivität konnte ein Review mit elf eingeschlossenen Studien zeigen (Roshanaei-Moghaddam et al. 2009).

Depressionen sind nicht nur mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen assoziiert, sondern auch mit einer geringeren Bereitschaft der Patienten, bestehende Risikofaktoren zu minimieren (Lichtman et al. 2008).

Angsterkrankungen und Depressionen treten häufig komorbid auf: Ca. 50% der Patienten mit Depression leiden auch an einer Angsterkrankung (Zwanzger 2015). Die Lebenszeitprävalenz

von Angsterkrankungen liegt in Deutschland bei ca. 25% und Frauen sind doppelt so häufig betroffen wie Männer (Zwanzger 2015, Wittchen et al. 2011). Mit einer Prävalenz von ca. 3,6% (2015) sind Angststörungen weltweit etwas seltener als Depressionen (WHO 2017).

Eine Metaanalyse konnte zeigen, dass Angststörungen bei KHK genauso häufig bestehen wie depressive Erkrankungen (Tully et al. 2014). Depressive Erkrankungen und Angsterkrankungen scheinen nicht nur häufig zusammen aufzutreten, sondern in Kombination auch den Verlauf zu verschlechtern (Pogosova et al. 2015, Brown et al. 2001, Penninx et al. 2011). Angsterkrankungen sind ein Risikofaktor sowohl für die Entstehung einer KHK als auch für eine schlechte Prognose im Verlauf (Emdin et al. 2016). Die Meta-Analyse von Celano und Koautoren (2015) konnte zeigen, dass Angstsymptome bei KHK-Patienten sowohl mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko als auch mit einem dramatischeren Krankheitsverlauf assoziiert sind. Angstsymptome nach bereits stattgehabtem MI sind in der Metaanalyse von Roest und Koautoren (2010) mit einer schlechteren Prognose und einer höheren Mortalität assoziiert.

Ein MI und seine Folgen bedeuten für die meisten Betroffenen einen zumindest vorübergehenden Verlust des Gefühls der Kontrolle. Patienten, die trotz des MI in Fragebögen nicht das Gefühl äußerten, die Kontrolle über ihre persönliche Lage verloren zu haben, zeigten nach sechs Monaten weniger Symptome von Depression und Angst (Moser & Dracup 1995).

1.3 Cortisol-Aufwach-Reaktion (Cortisol Awakening Response, CAR)

Cortisol als Stresshormon und Indikator der Aktivität der HPA-Achse trägt eine essenzielle Rolle in der Homöostase des menschlichen Organismus. Psychosozialer oder körperlicher Stress führt zu einer Aktivierung der HPA-Achse mit einem kurzzeitigen Cortisol-Anstieg.

Die Kaskade der HPA-Achse beginnt mit der Sekretion des Corticotropin-Releasing-Hormons (CRH) aus Neuronen des Nucleus paraventricularis im Hypothalamus. Der Hypophysenvorderlappen reagiert auf CRH mit einer Ausschüttung des adrenocorticotropen Hormons (ACTH). In der Zona fasciculata der Nebennierenrinde wird nach Stimulation durch ACTH, das über das periphere Blutgefäßsystem hierher transportiert wurde, Cortisol synthetisiert und ausgeschüttet (Miller et al. 2007).

Anschließend zirkuliert das Cortisol, vor allem an das Protein Transcortin gebunden, im Blutkreislauf und ist in zahlreiche Stoffwechselwege des Organismus involviert. Es kann beispielsweise Energiereserven in Form von Glukose bereitstellen oder den Blutdruck steigern, auch immunsuppressive Wirkungen sind bekannt. Cortisol wirkt im zentralen Nervensystem und ist an Lernprozessen und Funktionen wie Gedächtnis und Emotionen beteiligt (Miller et al. 2007).

Diskutiert werden auch immunmodulatorische Effekte des Cortisols; eine eingeschränkte Reaktivität der HPA-Achse könnte vermehrt für inflammatorische Erkrankungen und somit auch für die KHK prädisponieren (Nijm et al. 2007).

Die am häufigsten angewandten Methoden zur Erfassung der Aktivität der HPA-Achse sind die Messungen von Cortisol im Speichel, im Blut, Urin oder im Liquor cerebrospinalis (Miller et al. 2007). Während im Speichel ungebundenes, biologisch aktives Cortisol nicht invasiv gemessen werden kann, ist Cortisol in Blut, Urin und Liquor cerebrospinalis zumindest zum Teil an Proteine gebunden (Miller et al. 2007). Cortisol-Werte aus dem Blut und dem Speichel bilden die Aktivität der HPA-Achse während der letzten 10-60 Minuten ab (Miller et al. 2007). Die Methode der Analyse aus dem Speichel stellt ein relativ unkompliziertes Verfahren dar, da Speichel von Patienten selbstständig in der häuslichen Umgebung auch außerhalb eines Krankenhauses oder einer Arztpraxis gesammelt werden kann.

Die Cortisol-Ausschüttung unterliegt einer zirkadianen Rhythmik, mit steigenden Konzentrationen am frühen Morgen, abnehmenden Konzentrationen zum Abend und niedrigsten Konzentrationen um Mitternacht (Deuschle et al. 1997). Eine typische Cortisol-Aufwach-Reaktion (Englisch Cortisol-Awakening-Response, CAR) kann als ein zügiger Konzentrationsanstieg im Speichel mit einem Maximum von +50-100% zum Ausgangswert bei gesunden Erwachsenen ca. 30-45 Minuten nach dem morgendlichen Erwachen gemessen werden (Clow et al. 2010a, Dedovic & Ngiam 2015, Pruessner et al. 1997). Circa 15% der Menschen zeigen allerdings keinen derartigen Anstieg der Cortisol-Konzentration am Morgen (Dockray et al. 2008). Die CAR gilt als ein adäquater Marker für die Reaktivität der HPA-Achse (Schmidt-Reinwald et al. 1999). Ein Erwachen zu einem beliebigen Zeitpunkt scheint als Trigger der CAR nicht ausreichend zu sein (Federenko et al. 2004). Während einige Autoren berichten, dass sowohl der Zeitpunkt des Erwachens als auch die vorhergegangene Schlafdauer einen erheblichen Einfluss auf die Intensität der CAR nehmen (Edwards et al. 2001b, Kudielka & Kirschbaum 2003, Federenko et al. 2004), beschreiben andere Studien einen geringen Einfluss des Zeitpunktes des morgendlichen Erwachens oder der Dauer des nächtlichen Schlafs auf die gemessenen Cortisol-Konzentrationen (Pruessner et al. 1997, Wüst et al. 2000). Faktoren wie bspw. das Geschlecht, das Alter der Probanden und der Gesundheitsstatus scheinen ebenfalls einen signifikanten Einfluss auf die freie Cortisol-Konzentration nach dem Erwachen zu nehmen (Wüst et al. 2000, Kudielka & Kirschbaum 2003). Noch nicht abschließend geklärt werden konnte, inwieweit ein morgendliches Erwachen mittels Wecker versus ein spontanes Erwachen einen Einfluss auf die Cortisol-Ausschüttung nimmt (Kudielka & Kirschbaum 2003). Möglicherweise besteht kein Einfluss auf die CAR (Wüst et al. 2000).

Die Mechanismen der CAR sind komplex; sie ist weitgehend unabhängig von der Aktivität der HPA-Achse und somit keine direkte Referenz dieser (Clow et al. 2010b).

Die CAR steht unter dem Einfluss des hypothalamischen Nucleus supra-chiasmaticus, zusätzlich wird sie über den Sympathikus des autonomen Nervensystems am Kortex der Nebennieren beeinflusst (Clow et al. 2010b). Das morgendliche Erwachen als physiologische Reaktion des Organismus zeigt eine gewisse intraindividuelle Konstanz und ist ein sich wiederholender Reiz auf die Aktivität der HPA-Achse (Chida & Steptoe 2009, Pruessner et al. 1997, Wilhelm et al. 2007, Wüst et al. 2000). Während man sich am Morgen mit den anstehenden Aufgaben und Anforderungen des Tages auseinandersetzt, stellt die CAR einen Marker für die Aktivierung neuroendokriner Systeme dar (Chida & Steptoe 2009).

Nach dem Protokoll von Pruessner und Koautoren (2003a) werden Speichelproben zum Zeitpunkt des Erwachens, 30, 45 und 60 Minuten später gesammelt und Cortisol-Messungen durchgeführt. Berechnet werden können hier anschließend einmal die *area under the curve with reference to increase* (AUC_i, in der Literatur auch CAR_i), also der Cortisol-Anstieg innerhalb der ersten 30 min nach dem Erwachen, und die *area under the curve with reference to ground* (AUC_g), die die Größe der Fläche unter dem Cortisol-Anstieg zu Beginn der Messung berücksichtigt (Pruessner et al. 2003a). Während die AUC_g mit der durchschnittlichen 12h-Cortisol-Konzentration in Beziehung steht (Edwards et al. 2001a), könnte die AUC_i folglich der passendere Parameter zur Erfassung der Reaktion auf das morgendliche Erwachen sein (Chida & Steptoe 2009). Genaue Definitionen folgen (siehe Methodenteil Kapitel 2.3).

Für eine höhere Datenverlässlichkeit wurde die Messung der CAR an mindestens zwei Tagen empfohlen (Dedovic & Ngiam 2015, Wüst et al. 2000). Gemessene Werte, besonders der CAR-Dynamik, bedürfen einer differenzierten Betrachtung und müssen unabhängig von Werten, die die zirkadiane Rhythmik von Cortisol im gesamten Tagesprofil abbilden, betrachtet werden (Chida & Steptoe 2009, Edwards et al. 2001a, Schmidt-Reinwald et al. 1999).

1.4 Depression, KHK & Cortisol

Dysfunktionen neurobiologischer Signalwege, insbesondere Veränderungen der HPA-Achse könnten bei der Entstehung von Depressionen eine Rolle spielen (Adam et al. 2010, Gold & Chrousos 2002, Ströhle & Holsboer 2003, Wolkowitz et al. 2001).

Messungen von Cortisol als Marker der Aktivität der HPA-Achse könnten ein Verbindungsglied zwischen psychischen Erkrankungen wie Depression und Angst und der KHK bei Patienten darstellen. Eine Atherosklerose der Koronararterien als relevanter Befund bei der Entstehung der KHK ist assoziiert mit Dysregulationen der HPA-Achse bei Cortisol-Messungen im Tagesver-

lauf. Ebendiese Dysregulationen könnten so ebenfalls eine Rolle in der Pathogenese der KHK spielen (Matthews et al. 2006, Hansson 2005).

Die Metaanalyse von Chida und Steptoe (2009) konnte bestätigen, dass psychosoziale Faktoren unterschiedliche Einflüsse auf die CAR nehmen. Während sich allgemeiner Alltagsstress eher in einer intensiveren AUCi zeigt, werden bei Fatigue, Burnout und Erschöpfung eher niedrigere Cortisol-Konzentrationsanstiege (AUCi) gemessen (Chida & Steptoe 2009). In stressigen Lebensphasen scheint der Körper also eher mit einer Aktivierung der HPA-Achse und höheren Cortisol-Konzentrationen zu reagieren. In der Metaanalyse waren weder die Depression noch Angst-erkrankungen mit der AUCi assoziiert (Chida & Steptoe 2009). Bei Studien die die CAR an mehr als zwei Tagen erfassten, waren depressive Erkrankungen negativ mit der AUCi assoziiert (Chida & Steptoe 2009).

Depressionen waren in vorherigen Studien über eine Aktivierung der HPA-Achse sowohl mit erhöhten (Bhagwagar et al. 2005, Pruessner et al. 2003b, Heaney et al. 2010) als auch erniedrigten Cortisol-Spiegeln (CAR) assoziiert (Stetler & Miller 2005). Bei Messungen im Plasma im Tagesverlauf konnten bei depressiven Patienten höhere Cortisol-Spiegel gemessen werden (Weber et al. 2000).

Sehr unterschiedliche Ergebnisse zeigten sich auch in Studien mit depressiven KHK-Patienten: Otte und Koautoren (2004) konnten in Messungen im 24h-Sammelurin bei depressiven KHK-Patienten höhere Werte von freiem Cortisol im Vergleich zu nicht depressiven KHK-Patienten feststellen. Der chronisch erlebte Stress einer Depression mit einer gleichzeitig intensiveren Aktivierung der HPA-Achse, gemittelt über den Zeitraum eines ganzen Tages, könnte die höheren gemessenen Cortisol-Werte erklären. Ungewiss bleibt, ob depressive Erkrankungen zu erhöhten Cortisol-Werten führen, eine entgegengesetzte oder bidirektionale Abhängigkeit besteht (Otte et al. 2004). Inwiefern eine bestehende KHK hier zusätzlich noch einen negativen Einfluss nimmt, bleibt derzeit noch unbeantwortet (Otte et al. 2004).

Penninx und Koautoren (2007) konnten in der 24h-Cortisol-Messung im Sammelurin bei älteren Patienten (M=74 Jahre) keinen linearen Zusammenhang zwischen Depression und Cortisol finden: Patienten mit sowohl den geringsten als auch den höchsten Cortisol-Konzentrationen zeigten die stärksten depressiven Symptome im Vergleich zu Patienten mit moderaten Cortisol-Konzentrationen, die eine moderat ausgeprägte depressive Symptomatik zeigten (Penninx et al. 2007).

Dowlati und Koautoren (2010) konnten keinen Zusammenhang zwischen Cortisol im Haar als Langzeitparameter und Depression bei KHK-Patienten zeigen. Taylor und Koautoren (2006) untersuchten kardiovaskuläre Risikopatienten (arterielle Hypertonie, erhöhte Lipidwerte) hin-

sichtlich CAR und Cortisol-Einzelmessungen im Tagesverlauf im Speichel: Es zeigte sich kein Unterschied in den Cortisol-Konzentrationen zwischen depressiven und nicht depressiven Patienten. Depressive Männer und Frauen zeigten während eines modifizierten Trier Social Stress Tests (TSST, Kirschbaum et al. 1993) durchweg niedrigere Cortisol-Konzentrationen im Speichel (Taylor et al. 2006)

Zwei weitere Studien konnten bei depressiven KHK-Patienten im Vergleich zu nicht depressiven KHK-Patienten eine niedrigere Cortisol-Antwort im Plasma nach TSST (Kirschbaum et al. 1993), bzw. im Rahmen der CAR (Messungen im Speichel und einmalige Plasmamessung) finden (Waller et al. 2016, Nikkheslat et al. 2015). Bei Bhattacharyya und Koautoren (2008) zeigten sich bei depressiven im Vergleich zu nicht depressiven KHK-Patienten signifikant niedrigere Cortisol-Konzentrationen im Speichel am Morgen (10 Uhr). Niedrige Cortisol-Konzentrationen könnten mit einer erhöhten Vulnerabilität für inflammatorische Prozesse assoziiert sein und somit zu einer Progression der Atherosklerose beitragen (Waller et al. 2016, Nikkheslat et al. 2015).

Die bisher durchgeführten Studien mit sehr heterogenen Cortisol-Messmethoden zeigen sowohl positive als auch negative Zusammenhänge zwischen Depression, Cortisol und ggf. zusätzlicher KHK. Meist fand ein Vergleich depressiver im Vergleich zu nicht depressiven KHK-Patienten statt.

1.5 Angst, KHK und Cortisol

In der Metaanalyse von Chida und Steptoe 2009 konnte keine Assoziation von AUC_i und Angst gezeigt werden (AUC_g bei Angstpatienten nicht untersucht). Eine andere Studie konnte bei Patienten mit einer Angststörung, die älter als 65 Jahre waren, eine deutlich niedrigere CAR messen (Hek et al. 2013). Vreeburg und Koautoren (2010) konnten bei Patienten mit unterschiedlichen Angststörungen höhere Cortisol-Konzentrationen im Speichel in Einzelmessungen der CAR im Vergleich zu gesunden Probanden nachweisen. Auch Mantella und Koautoren (2008) berichten bei Patienten (älter als 60 Jahre) mit generalisierter Angststörung höhere morgendliche Cortisol-Konzentrationen im Speichel wie auch im Tagesverlauf.

Nicht nur bei Angstpatienten im Vergleich zu gesunden Probanden, sondern auch bei Angstpatienten mit KHK im Vergleich zu nicht ängstlichen KHK-Patienten konnten in einer Studie (Merswolken et al. 2013) höhere Cortisol-Konzentrationen (AUC_g) im Speichel gemessen werden. Patienten mit einem MI in der Vorgeschichte zeigten niedrigere Cortisol-Konzentrationen im Vergleich zu Patienten ohne MI (Merswolken et al. 2013). Die Datenlage für Cortisol-Profile

ängstlicher Patienten ist insgesamt dünner und auch Angsterkrankungen sind mit einer Dysregulation der HPA-Achse assoziiert (Merswolken et al. 2013).

Die Studie von Norris und Koautoren (2009) konnte keinen Zusammenhang zwischen Angst und Cortisol bei KHK-Patienten zeigen. Es wurden KHK-Patienten mittels Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS, Herrmann 1997) hinsichtlich Angst und Depression untersucht. In der Gesamtstichprobe waren weder die Angst- noch die Depressionswerte des HADS mit der CAR im Speichel assoziiert (Norris et al. 2009).

1.6 Fragestellung (Hypothesen)

Die Untersuchung des Zusammenhangs der CAR als Indikator der HPA-Achse mit einem veränderten Cortisol-Profil bei moderat depressiven und ängstlichen KHK-Patienten soll Gegenstand der folgenden Arbeit sein.

Haupthypothese 1

Stärker versus moderat depressive KHK-Patienten zeigen eine höhere AUC_i und AUC_g sowie höhere Cortisol-Konzentrationen in den Einzelmessungen der CAR.

Haupthypothese 2

Ängstliche im Vergleich zu nicht ängstlichen moderat depressiven KHK-Patienten zeigen eine höhere AUC_i und AUC_g sowie höhere Cortisol-Konzentrationen in den Einzelmessungen der CAR.

Nebenhypothese 1

Aufgrund der Ergebnisse einer Vorstudie von Merswolken und Koautoren (2013) wird hypothetisiert, dass Patienten nach MI eine niedrigere AUC_g und AUC_i aufweisen als Patienten ohne MI in der Anamnese.

2. MATERIAL und METHODEN

2.1 Patientenauswahl

Im Rahmen einer Unterstudie der *Stepwise Psychotherapy for Patients with Coronary Artery Disease-Studie* (SPIRR-CAD, DFG # HE3115/10-1; Studienleiter Prof. Dr. Christoph Herrmann-Lingen, Göttingen, Prof. Dr. Christian Albus, Köln) wurden Cortisol-Aufwach-Profile von moderat depressiven KHK-Patienten untersucht. Der Cut-Off für den Studieneinschluss lag bei

≥8 Punkten auf der Subskala Depression (in der deutschen Version der Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS-D, Herrmann et al. 1995, Bjelland et al. 2002).

Die SPIRR-CAD-Studie ist eine randomisierte, zweiarmige Kontroll-Studie, die eine stufenweise Psychotherapie (Interventionsgruppe) mit einer einmaligen informativen Beratung als Ergänzung zur normalen Behandlung (Vergleichsgruppe) hinsichtlich der Abnahme von Depressivität vergleicht (Albus et al. 2011, Herrmann-Lingen et al. 2016). Patienten von zehn verschiedenen universitären Versorgungszentren nahmen an der Studie teil (*Berlin, Dresden, Freiburg, Göttingen, Hannover, Heidelberg, Köln, Mainz, München, Nürnberg*). Die Rekrutierung der Patienten begann im November 2008 und endete im April 2011 (Herrmann-Lingen et al. 2016). Einschlusskriterien waren das Vorliegen einer KHK, nachgewiesen durch einen aktuellen Koronarangiographie-Befund mit einer Koronarstenose von min. 50%, sowie eine depressive Symptomatik mit einem HADS-Score ≥8.

Ausschlusskriterien waren mangelhafte Deutschkenntnisse, eine fortgeschrittene Herzinsuffizienz (linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) <20% oder New York Heart Association Classification, NYHA IV), eine geplante Herzoperation in den folgenden drei Monaten, eine andere lebensbedrohliche Vorerkrankung (z.B. Diagnose eines malignen Tumors), eine entzündliche Erkrankung (z.B. Asthma bronchiale therapiert mit systemischen Glukokortikoiden), eine schwere depressive Episode, akut suizidale Absichten oder andere schwere seelische Erkrankungen (z.B. bipolar affektive Störungen, psychotische Störungen, Demenz, anhaltender Drogen- oder Alkoholabusus). Depressive und Angstsymptome wurden mittels deutscher Version des HADS erfasst (Herrmann et al. 1995). Eingeschlossen wurden 570 KHK-Patienten (18 – 75 Jahre alt, mit stabiler Angina pectoris-Symptomatik bis hin zum ACS).

Im Rahmen einer Sub-Studie wurde in den Zentren Berlin, Mainz und München die CAR (+0, +30, +45, +60 min nach dem Erwachen) im Speichel, nach dem Protokoll von Pruessner und Koautoren (2003a) gemessen. Die Instruktion der Patienten zur Entnahme der Speichelproben in der Häuslichkeit erfolgte durch die Mitarbeiter der beteiligten Studienzentren vor Ort. Die Daten wurden zum Teil bereits im Rahmen eines Kongresses vorgestellt und sollen hier im Folgenden systematisch ausgewertet werden.

2.2 Psychologische Fragebögen

Die HADS ist ein Selbstbeurteilungs-Fragebogen (Abb. 1) zur Erfassung von sowohl depressiver Symptomatik als auch Angstsymptomen ursprünglich bei Patienten aus dem ambulanten Versorgungsbereich. Sie wurde erstmalig von Zigmond und Snaith 1983 beschrieben. Der Fragebogen wurde in seiner Urfassung zum Screening auf affektive Störungen (Angst und Depression) in der

allgemeinärztlichen Sprechstunde eingesetzt (Zigmond & Snaith 1983). Für die SPIRR-CAD Studie wurde die deutsche Version des HADS verwendet (Herrmann et al. 1995). Insgesamt besteht der HADS aus 14 Fragen, jeweils sieben auf der Subskala „Angst“ und „Depression“ (Herrmann et al. 1995). Für jede Frage gibt es vier abgestufte Antwortmöglichkeiten, die der Punktzahl null bis drei zugeordnet werden: Als Summe ergeben sich also insgesamt mindestens null und maximal 42 Punkte, 21 auf jeder Subskala. Eine höhere Punktzahl in der Gesamtwertung, bzw. auf den beiden Subskalen spricht für eine ausgeprägtere Symptomatik und kann Hinweise auf eine depressive oder Angststörung geben. Insgesamt dauert der Test ca. fünf Minuten und kann vom Patienten selbstständig durchgeführt werden. Die Fragen für Depressivität und Angst werden jeweils abwechselnd präsentiert und sollen nach dem Empfinden während der letzten Woche beantwortet werden (Herrmann et al. 1995, Details siehe Abb. 1).

<p>1) Ich fühle mich angespannt oder überreizt.</p> <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> meistens<input type="checkbox"/> oft<input type="checkbox"/> von Zeit zu Zeit/gelegentlich<input type="checkbox"/> überhaupt nicht	<p>2) Ich kann mich heute noch so freuen wie früher.</p> <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> ganz genau so<input type="checkbox"/> nicht ganz so sehr<input type="checkbox"/> nur noch ein wenig<input type="checkbox"/> kaum oder gar nicht
<p>3) Mich überkommt eine ängstliche Vorahnung, dass etwas Schreckliches passieren könnte.</p> <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> ja, sehr stark<input type="checkbox"/> ja, aber nicht allzu stark<input type="checkbox"/> etwas, aber es macht mir keine Sorgen<input type="checkbox"/> überhaupt nicht	<p>4) Ich kann lachen und die lustige Seite der Dinge sehen.</p> <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> ja, so viel wie immer<input type="checkbox"/> nicht mehr ganz so viel<input type="checkbox"/> inzwischen viel weniger<input type="checkbox"/> überhaupt nicht
<p>5) Mir gehen beunruhigende Gedanken durch den Kopf.</p> <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> einen Großteil der Zeit<input type="checkbox"/> verhältnismäßig oft<input type="checkbox"/> von Zeit zu Zeit, aber nicht allzu oft<input type="checkbox"/> nur gelegentlich/nie	<p>6) Ich fühle mich glücklich.</p> <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> überhaupt nicht<input type="checkbox"/> selten<input type="checkbox"/> manchmal<input type="checkbox"/> nie
<p>7) Ich kann behaglich dasitzen und mich entspannen.</p> <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> ja, natürlich<input type="checkbox"/> gewöhnlich schon<input type="checkbox"/> nicht oft<input type="checkbox"/> überhaupt nicht	<p>8) Ich fühle mich in meinen Aktivitäten gebremst.</p> <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> fast immer<input type="checkbox"/> sehr oft<input type="checkbox"/> manchmal<input type="checkbox"/> überhaupt nicht
<p>9) Ich habe manchmal ein ängstliches Gefühl in der Magengegend.</p> <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> überhaupt nicht<input type="checkbox"/> gelegentlich<input type="checkbox"/> ziemlich oft<input type="checkbox"/> sehr oft	<p>10) Ich habe das Interesse an meiner äußeren Erscheinung verloren.</p> <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> ja, stimmt genau<input type="checkbox"/> ich kümmere mich nicht so sehr darum wie ich sollte<input type="checkbox"/> möglicherweise kümmere ich mich zu wenig darum<input type="checkbox"/> ich kümmere mich so viel darum wie immer
<p>11) Ich fühle mich rastlos, muss immer in Bewegung sein.</p> <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> ja, tatsächlich sehr<input type="checkbox"/> ziemlich<input type="checkbox"/> nicht sehr<input type="checkbox"/> überhaupt nicht	<p>12) Ich blicke mit Freude in die Zukunft.</p> <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> ja, sehr<input type="checkbox"/> eher weniger als früher<input type="checkbox"/> viel weniger als früher<input type="checkbox"/> kaum bis gar nicht
<p>13) Mich überkommt plötzlich ein panikartiger Zustand.</p> <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> ja, tatsächlich sehr oft<input type="checkbox"/> ziemlich oft<input type="checkbox"/> nicht sehr oft<input type="checkbox"/> überhaupt nicht	<p>14) Ich kann mich an einem guten Buch, einer Radio- oder Fernsehsendung freuen.</p> <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> oft<input type="checkbox"/> manchmal<input type="checkbox"/> eher selten<input type="checkbox"/> sehr selten

Abb. 1: Deutsche Version des HADS (HADS-D), Herrmann et al. 1995

2.3 Protokoll Cortisol-Proben (CAR) und Analyse

Für die Berechnung der Unterschiede in den Cortisol-Konzentrationen ängstlicher versus nicht ängstlicher KHK-Patienten wurden die Patienten anhand des Medians des HADS auf der Subskala Angst in zwei Gruppen unterteilt. Ein Mediansplit wurde nach dem Vorbild der Studie von Merswolken und Koautoren (2013) gewählt und liegt bei den hier untersuchten Patienten ebenfalls bei 11 Punkten auf der HADS-Subskala Angst. In der Studie von Zigmond und Snaith (1983) wird eine Aufteilung der Patienten in zwei Gruppen (hier ängstlich versus nicht ängstlich) mit der Punktzahl 10 oder 11 vorgeschlagen, um wenige falsch positive Fälle einzuschließen (Zigmond und Snaith 1983).

Die *area under the curve* (AUC) wird genutzt, um u.a. circadiane Veränderungen von Hormonen und die Gesamtsekretion über eine bestimmte Zeitspanne darzustellen (Pruessner et al. 2003a). Zum einen kann untersucht werden, ob Konzentrationsänderungen im Zeitverlauf auftraten, zum anderen kann die Gesamt-Cortisol-Ausschüttung beurteilt werden (Pruessner et al. 2003a). Mit Hilfe der *area under the curve with respect to ground* (AUC_g) kann die gesamte Fläche unter allen Konzentrationen zu den jeweiligen Messzeitpunkten berechnet werden. Berücksichtigt werden hier die Unterschiede zwischen den einzelnen Messungen und der Abstand zur Grund-, bzw. zur Nulllinie (Pruessner et al. 2003a).

Die *area under the curve with respect to increase* (AUC_i) wird immer in Bezug auf den ersten gemessenen Wert berechnet und der Abstand zur Nulllinie wird hier ignoriert. Der Schwerpunkt liegt auf der Berechnung der Konzentrationsänderung über die Zeit (Dynamik der Cortisol-Konzentration in der ersten Stunde nach dem Erwachen, Pruessner et al. 2003a).

Für die Berechnung dieser beiden Parameter aus Messwiederholungen werden die einzelnen Konzentrationen des Cortisols und die genauen Zeitpunkte bzw. die Abstände der einzelnen Messungen benötigt (Pruessner et al. 2003a).

Bei stattgehabten vier Cortisol-Messungen (+0, +30, +45 und +60 Minuten nach dem morgendlichen Erwachen), gemessen mittels Radioimmunoassay, ergibt sich für die AUC_g nach dem Vorbild der Berechnungen bei Pruessner und Kollegen (2003a):

$$(1) \quad AUC_g = \frac{(m_2 + m_1)t_1}{2} + \frac{(m_3 + m_2)t_2}{2} + \frac{(m_4 + m_3)t_3}{2}$$

Mit t_1 bis t_4 werden die Zeitintervalle zwischen den Messungen bezeichnet und mit m_1 bis m_4 die Cortisol-Konzentrationen zu den jeweiligen Zeitpunkten in nmol/l. Nach einer Vereinfachung der Formel für das betrachtete Messbeispiel ergibt sich Folgendes:

$$(2) \text{ AUC}_g = \sum_{i=1}^3 \frac{(m_{(i+1)} + m_i)t_i}{2}$$

Die AUC_i kann aus der Formel für die AUC_g berechnet werden; lediglich die Fläche zwischen der Konzentration der ersten Messung und der Nulllinie muss für alle Messzeitpunkte abgezogen werden (Pruessner et al. 2003a).

$$(3) \text{ AUC}_i = \text{AUC}_g - m_1 \sum_{i=1}^3 t_i$$

Daraus ergibt sich für die AUC_i durch Einsetzen der Formel (2) in die Formel (3):

$$(4) \text{ AUC}_i = \sum_{i=1}^3 \frac{(m_{(i+1)} + m_i)t_i}{2} - (m_1 \sum_{i=1}^3 t_i)$$

Zur Veranschaulichung der Berechnung ist in Abb. 2 ein fiktives Cortisol-Profil eines Probanden mit Messungen zu vier Zeitpunkten dargestellt.

Weil sich die Berechnung der AUC_i auf die Konzentration des ersten Wertes bezieht, kann es bei einem stärkeren Abfall als Anstieg der Konzentrationen im Zeitverlauf zu einem negativen Endergebnis kommen (Pruessner et al. 2003a). Die Fläche muss in diesem Fall auf null gesetzt werden, auch wenn dies offensichtlich mit einem Informationsverlust einhergeht, oder die AUC_i muss eher als ein „index of decrease“ als eine Flächenberechnung oder ein Konzentrationsanstieg gesehen werden (Pruessner et al. 2003a).

Für den Fall, dass einer oder mehrere der gemessenen Konzentrationen im Zeitverlauf niedriger sind als die Konzentration zu Beginn der Messung, kann es so keine AUC_i über der Ausgangskonzentration geben (Fekedulegn et al. 2007). Für die AUC_i ergibt sich hier die Differenz aus der Fläche unter der Kurve oberhalb des Ausgangswertes und der Fläche über der Kurve unter dem Ausgangswert (Fekedulegn et al. 2007, siehe Abb. 3). Für Messverläufe, bei denen alle Konzentrationen der Folgemessungen unter der Konzentration des Ausgangswertes liegen, wird die AUC_i negative Werte annehmen (Fekedulegn et al. 2007). Die AUC_i bildet somit die Veränderung des Konzentrationsverlaufes ab und berücksichtigt hier sowohl den Anstieg als auch den Abfall der Konzentrationen im Zeitverlauf (Fekedulegn et al. 2007). Es werden nicht die Konzentrationen, sondern der Unterschied zwischen den einzelnen Konzentrationen zur Ausgangskonzentration im Verlauf berücksichtigt (Fekedulegn et al. 2007).

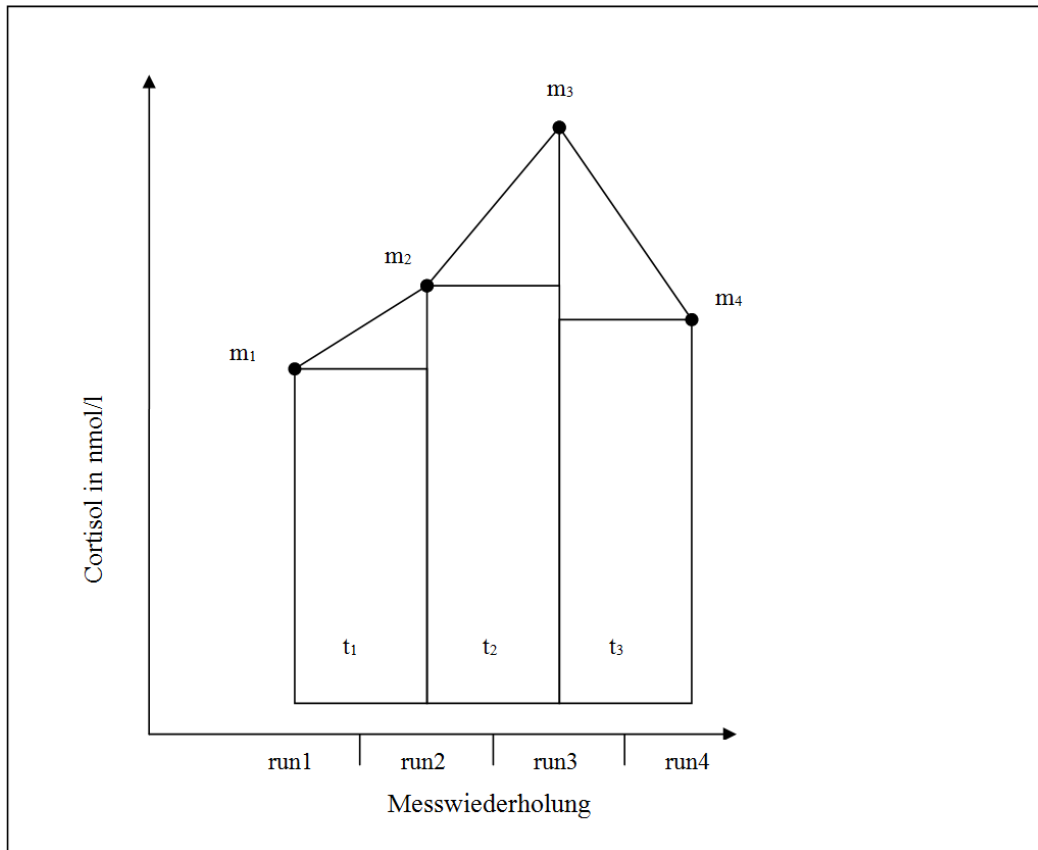


Abb. 2: Zeitverlauf eines fiktiven Datensatzes mit vier aufeinanderfolgenden Messungen. Run1 - 4 bezeichnen die Zeitpunkte der Messungen, m1 – m4 entsprechen den einzelnen Cortisol-Konzentrationen 1 - 4, $t_1 - t_3$ bezeichnen die Zeitintervalle zwischen den Messungen (nach Pruessner et al. 2003a).

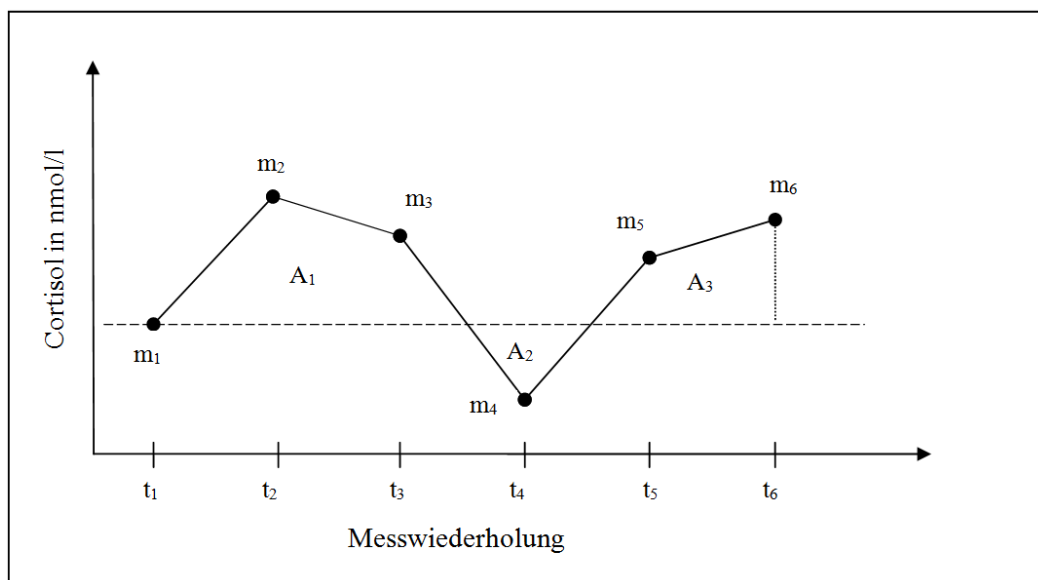


Abb. 3: Besonderheiten bei der Berechnung der AUCi. Fiktives Messbeispiel mit sechs Cortisol-Messungen zu den Zeitpunkten $t_1 - t_6$ und den Konzentrationen $m_1 - m_6$. Die AUCi ergibt sich aus der Differenz der Fläche unter der Kurve oberhalb des Ausgangswertes und der Fläche über der Kurve unter dem Ausgangswert ($A_1 - A_2 + A_3$), nach Fekedulegn et al. 2007.

2.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mittels *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS Version 25.0). Die statistische Signifikanz wurde auf das in der Auswertung medizinischer Daten regelmäßig genutzte Niveau von 5% ($p < 0,05$) festgelegt.

Eingeschlossen wurden Patienten mit einem Depressions-Wert im HADS von ≥ 8 , während der Punktwert der Subskala Angst im HADS im Bereich von 1-21 lag. Zur Berechnung von Gruppenunterschieden bei nicht ängstlichen und ängstlichen Patienten wurde zur Unterteilung in zwei Gruppen ein Mediansplit von ≥ 11 Punkten gewählt (Zigmond und Snaith 1983). Leicht depressive und stärker depressive Patienten wurden nach der Empfehlung von Zigmond und Snaith (1983) in zwei Gruppen aufgeteilt (≥ 10 Punkte, hier der Median).

Der Verlauf der Cortisol-Konzentrationen über die Zeit wurde mittels ANOVA (analysis of variance) mit Messwiederholung berechnet. In zwei weiteren ANOVAs mit Messwiederholung erfolgte der Vergleich der Cortisol-Konzentrationen im Verlauf für moderat depressive versus stärker depressive und nicht ängstliche versus ängstliche Patienten (zu vier Messzeitpunkten mit jeweils zwei Gruppen). Hier erfolgte eine Kontrolle auf die Kovariaten Alter, Geschlecht, Raucherstatus, Body-Mass-Index (BMI), Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, LVEF, Z.n. Koronararterien-Bypass-Operation (CABG), Z.n. MI, Z.n. perkutaner Koronarintervention (PCI) und relevanten Medikamenten, (Angiotensin-Converting-Enzyme-(ACE)-Hemmer, Antidepressiva, Acetylsalicylsäure (ASS), Betablocker, Statine).

Ob sich die AUC_i bzw. die AUC_g signifikant zwischen den beiden Gruppen der ängstlichen und depressiven Patienten unterscheiden, wurde mittels ungepaartem t-Test berechnet.

Mittels Mann-Whitney-U-Test wurde berechnet, ob sich die Werte der AUC_i und AUC_g bei Patienten nach MI oder ohne MI in der Anamnese unterscheiden.

3. ERGEBNISSE

3.1 Soziodemographische Charakteristika der Patienten

Sowohl die soziodemographischen Charakteristika als auch relevante somatische und psychische Daten der Patienten sind in Tab. 1 zusammengefasst. Insgesamt konnten im Rahmen der Studie Cortisol-Proben von 90 Patienten analysiert werden. Da von 13 Patienten nur einzelne Cortisol-Werte zur Verfügung standen, wurden diese Patienten aufgrund der Unvollständigkeit des Cortisol-Profiles über vier Messzeitpunkte ausgeschlossen. Zusätzlich wurde bei einigen wenigen Pati-

enten tagsüber eine weitere Cortisol-Konzentration aus dem Speichel bestimmt, jedoch nicht weiter in die statistische Auswertung mit einbezogen.

Die hier untersuchte Stichprobe besteht somit aus 77 Patienten, davon 16 Frauen und 61 Männer mit einem Alter von $60 \pm 8,4$ Jahren. Da es sich um Patienten aus dem Studienkollektiv der SPIRR-CAD-Studie handelt, haben alle Patienten eine diagnostizierte KHK und zeigten in der Subskala Depression des HADS eine Mindestpunktzahl von acht.

85,7% der Patienten hatten eine arterielle Hypertonie und 24,7% einen Diabetes mellitus. Der durchschnittliche BMI der Patienten betrug $29,35 \text{ kg/m}^2$. 28,6% der Studienteilnehmer gaben an, regelmäßig zu rauchen. Die LVEF der Patienten, gemessen mittels Echokardiographie oder im Rahmen einer Herzkatheteruntersuchung, wurde mit durchschnittlich 63,47 % erfasst.

Ein Großteil der Patienten hatte einen MI in der Vergangenheit (57,1%). Ein kleinerer Teil (14,3%) der Patienten hatte bereits eine CABG-OP. Nahezu alle Patienten (96,1%) haben sich einer PCI unterzogen. 87,0% der Patienten zeigten im Rahmen einer Herzinsuffizienz eine NYHA-Klasse I-II, 13,0% der Patienten NYHA-Klasse III.

Die meisten Patienten erhielten eine medikamentöse Kombinationstherapie aus ASS, ACE-Hemmern, Statinen und Betablockern (Details siehe Tab. 1). Etwas mehr als jeder fünfte Patient (23,4%) wurde mit Antidepressiva behandelt.

Während, aufgrund der Einschlusskriterien, alle Patienten in der HADS Depressionssubskala einen Punktwert von mindestens acht erreichten, davon 55,8% von mindestens 10 Punkten (Median), zeigten 57,1% der Patienten auf der Subskala Angst des HADS einen Punktwert von mindestens 11 (Median).

Tab. 1: Patientencharakteristika zu Studienbeginn (n = 77)

	n/gültige n (%)	Bereich
Soziodemographische Daten		
Alter, Jahre (M ± SD), y	77/77 59,5 ± 8,4	44-74
Frauen	16/77 (20,8)	
Medizinische Daten		
Hypertonie	66/77 (85,7)	
Diabetes mellitus	19/77 (24,7)	
BMI, (M ± SD), kg/m ²	75/77 (29,35 ± 5,57)	20,57-43,26
Raucher	22/77 (28,6)	
LVEF (M ± SD), %	59/77 (63,47 ± 13,33)	15-86
Vorheriger Myokardinfarkt	44/76 (57,1)	
Vorheriger CABG	11/76 (14,3)	
Vorherige PCI	74/76 (96,1)	
NYHA Klasse I-II	67/77 (87,0)	
NYHA Klasse III	10/77 (13,0)	
Medikation		
ACE-Hemmer	45/77 (58,4)	
ASS	64/77 (83,1)	
Betablocker	69/77 (89,6)	
Statine	73/77 (94,8)	
Antidepressiva	18/77 (23,4)	
Psychologische Charakteristika		
HADS-Depressions-Rohwert (M ± SD)	77/77 (10,47 ± 2,63)	8-19
HADS-Angst-Rohwert (M ± SD)	77/77 (11,16 ± 3,49)	2-18
HADS-Angst ≥ 11	44/77 (57,1)	
HADS-Depression ≥ 10	43/77 (55,8)	
Cortisol-Charakteristika (nmol/l)		
Cortisol t ₁ , zum Erwachen (M ± SD)	77/77 (11,27 ± 7,30)	1,46 – 32,59
Cortisol t ₂ , +30 min (M ± SD)	77/77 (14,76 ± 6,53)	1,01 – 29,76
Cortisol t ₃ , +45 min (M ± SD)	77/77 (15,02 ± 6,52)	0,87 – 35,80
Cortisol t ₄ , +60 min (M ± SD)	77/77 (12,20 ± 5,82)	0,67 – 28,93
AUC _g (M ± SD)	77/77 (818,11 ± 299,44)	103,65 – 1683,38
AUC _i (M ± SD)	77/77 (141,92 ± 345,30)	-787,05 – 1136,85
Zeitpunkt des Erwachens (M ± SD), h + min	33/77 (7:06 ± 1h 1min)	4:55 – 9:10

3.2 Schlafanamnese und Zeitpunkt des Erwachens am Tag der Cortisol-Messungen

Angaben zum Zeitpunkt des Erwachens am Tag der Cortisol-Messung sind nur aus dem Studienstandort Berlin (n=33) vorhanden. Durchschnittlich erwachten die Patienten um 7:06 Uhr. Der erste Patient erwachte um 4:55 Uhr, der letzte um 9:10 Uhr. Aufgrund der eingeschränkt vorliegenden Daten wurden hier keine weiteren Berechnungen durchgeführt.

Die Hälfte aller Patienten (n=37 von 74, entspricht 50,0%) schlief in der Nacht vor den Cortisol-Messungen sechs Stunden oder weniger. 41,9% der Patienten (n=31 von 74) schliefen sieben bis acht Stunden, 8,1% (n=6 von 74) neun Stunden oder mehr und bei drei Patienten liegt keine Schlafdauer vor. Die Häufigkeit regelmäßiger Ein- und Durchschlafproblemen ist Tab. 2 zu entnehmen.

Tab. 2: Schlafanamnese (n=77)

Häufigkeit der Schlafprobleme	Einschlafprobleme	Durchschlafprobleme
oft	24 (31,2 %)	42 (54,5 %)
manchmal	41 (53,2 %)	27 (35,1 %)
niemals/fast nie	9 (11,7 %)	5 (6,5 %)
fehlend	3 (3,9 %)	3 (3,9 %)

3.3 Verteilung des Alters, des BMI und der Cortisol-Werte

Mittels Betrachtung der Schiefe, der Boxplots und Histogramme der explorativen Datenanalyse wurden sowohl das Alter der Patienten als auch der BMI und die Cortisol-Werte auf Normalverteilung überprüft. Bei einer Schiefe zwischen -1,00 und 1,00 konnte eine Normalverteilung der Daten angenommen werden. Sowohl für das Alter der Patienten (Schiefe 0,044) als auch für den BMI (0,956) und die Cortisol-Werte +30 (0,336); +45 (0,776); +60 Minuten (0,642); AUCg (0,225) und AUCi (-0,181) kann von einer Normalverteilung ausgegangen werden. Die Schiefe der Cortisol-Werte zum Zeitpunkt des Erwachens liegt mit 1,066 etwas außerhalb des Bereichs, kann aber bei der Betrachtung des Boxplots und Histogramms noch als weitestgehend normalverteilt interpretiert werden. In Abb. 4 sind die Boxplots zur Verteilung des Alters und des BMI der Patienten dargestellt. Die Verteilung der Cortisol-Werte der Patienten zu den Messzeitpunkten +0, +30, +45 und +60 Minuten sind als Boxplots in Abb. 5 dargestellt. Abb. 6 zeigt die Verteilung der berechneten Werte AUCg und AUCi.

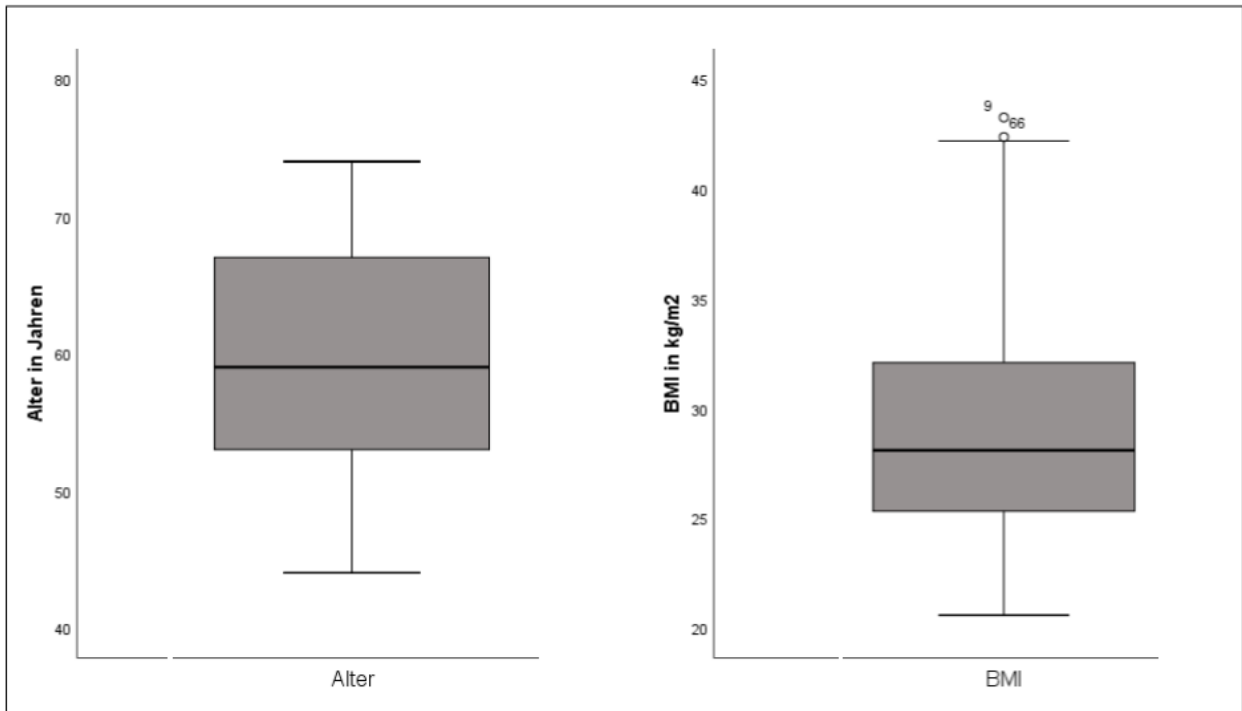


Abb. 4: Boxplots zur Verteilung des Alters und des BMI, 77 Pat.

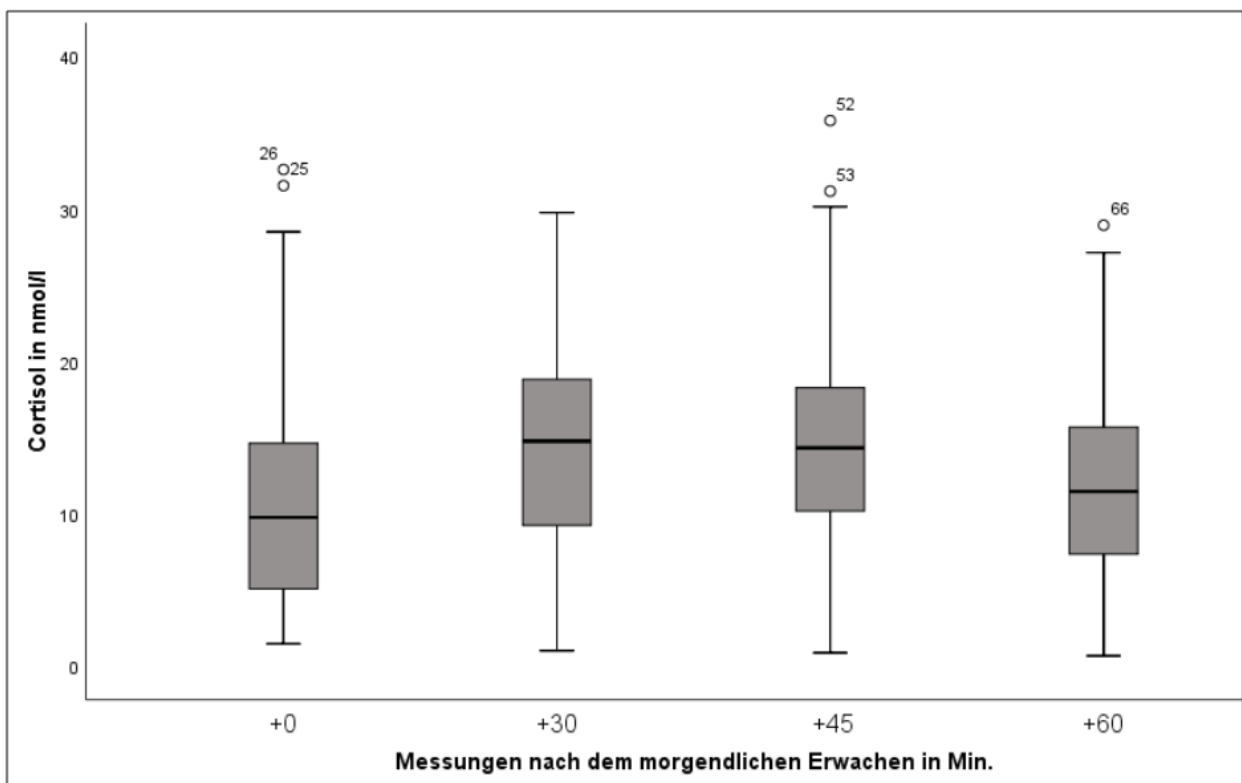


Abb. 5: Boxplots zur Verteilung der Cortisol-Werte (in nmol/l) zu den Messzeitpunkten +0, +30, +45, +60 (in Minuten), 77 Pat.

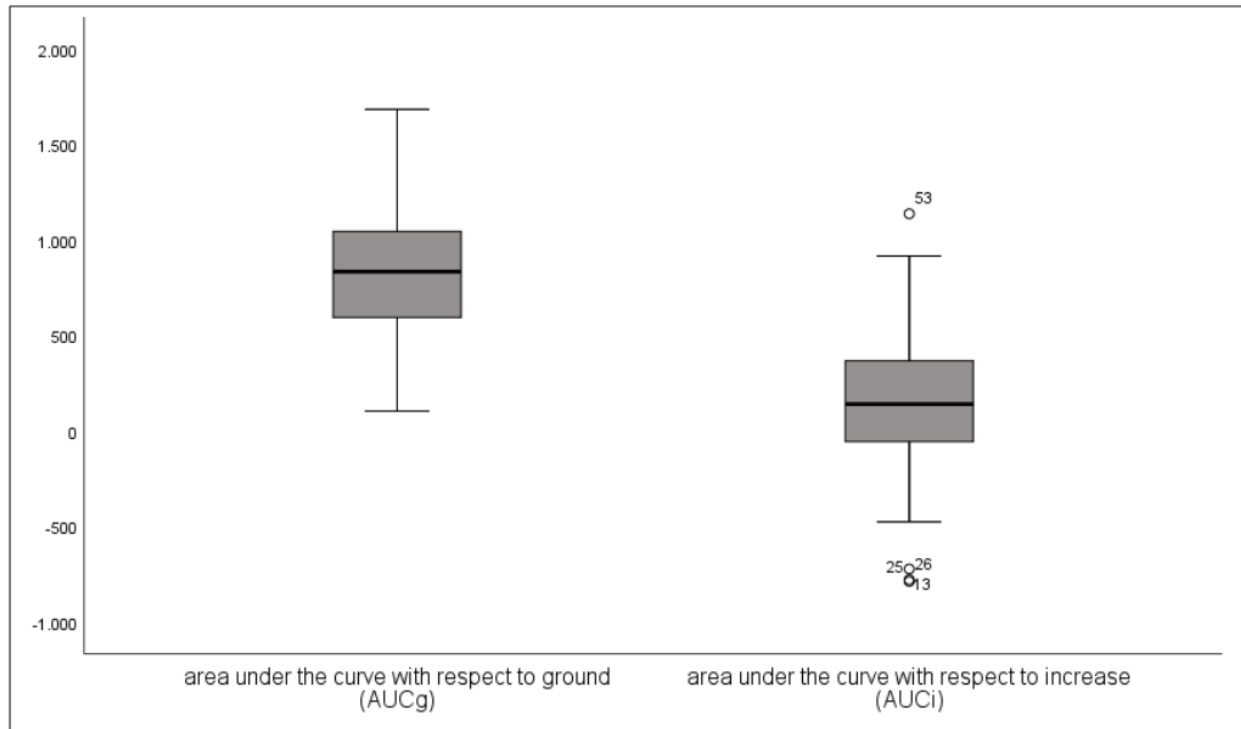


Abb. 6: Boxplots zur Verteilung der berechneten Werte AUCg und AUCi aus den Cortisol-Werten (in nmol/l).

3.4 ANOVA mit Messwiederholung für vier Zeitpunkte der Cortisol-Messung

Die durchschnittliche Cortisol-Konzentration der 77 Patienten im Speichel zum Zeitpunkt des Erwachens betrug 11,27 nmol/l (SD 7,30). Sie stieg 30 Minuten später auf durchschnittlich 14,76 nmol/l (SD 6,53) an und zeigte anschließend nach 45 Minuten mit durchschnittlich 15,02 nmol/l (SD 6,52) lediglich eine minimale Veränderung. Nach 60 Minuten fiel die durchschnittliche Cortisol-Konzentration der Patienten auf 12,20 nmol/l (SD 5,82) ab. Genaue Bereiche der Werte sind Tab. 1 zu entnehmen.

Zur Darstellung des gemittelten Verlaufs der Cortisol-Konzentrationen wurden die vier Messzeitpunkte (+0, +30, +45, +60 Minuten) mittels einer ANOVA mit Messwiederholung untersucht. Die Überprüfung der Gleichheit der Varianzen wurde mittels Mauchly-Test vorgenommen. Der Test ergab ein signifikantes Ergebnis ($p < 0,001$) und es erfolgte eine Greenhouse-Geisser-Korrektur der Freiheitsgrade ($\epsilon = 0,749$). Die ANOVA mit Messwiederholung ergab einen signifikanten Haupteffekt für den Faktor Zeit, der Unterschiede der einzelnen Cortisol-Konzentrationen im Zeitverlauf belegt ($F[2,247] = 10,208$; $p < 0,001$). Der Verlauf der durchschnittlichen Cortisol-Konzentrationen ist in Abb. 7 dargestellt.

Ein post-hoc-Test mit Bonferroni-Korrektur zeigte einen signifikanten Unterschied ($p=0,001$) zwischen den Cortisol-Konzentrationen zum Zeitpunkt des Erwachens und 30 Minuten später (mittlere Differenz $-3,494$; 95%-CI $[-5,927; -1,061]$) und zwischen den Zeitpunkten +45 und +60 Minuten nach dem Erwachen ($p<0,001$; mittlere Differenz $2,822$; 95%-CI $[1,277; 4,368]$). Kein signifikanter Unterschied konnte zwischen den Werten nach 30 und 45 Minuten nach dem Erwachen gezeigt werden.

Es erfolgte eine Kontrolle auf die Kovariaten Alter, Geschlecht, diverse Medikamente (Antidepressiva, ACE-Hemmer, ASS, Betablocker, Statine), BMI, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Raucherstatus, LVEF, Z.n. MI, CABG und PCI. Keiner der genannten Parameter nimmt einen signifikanten Einfluss auf die Cortisol-Konzentrationen im Zeitverlauf bei der Betrachtung des gesamten Patientenkollektivs (alle $p>0,05$).

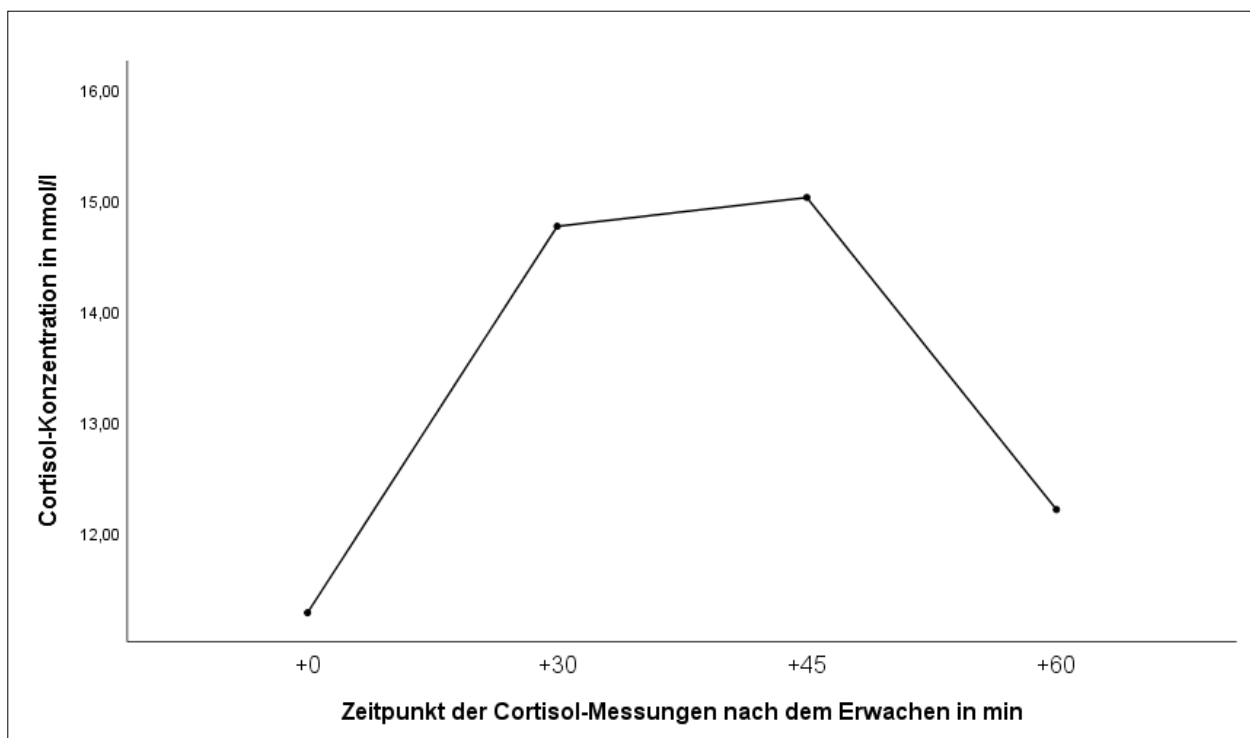


Abb. 7: ANOVA mit Messwiederholung ($n=77$), mit signifikantem Haupteffekt für den Faktor Zeit ($F[2,247]=10,208$; $p<0,001$)

3.5 ANOVA für die HADS-Subskala Depression (Haupthypothese 1)

Die Unterteilung der moderat depressiven (n=34) und stärker depressiven Patienten (n=43) erfolgte anhand des Medians des HADS der Subskala Depression. Der Median der summierten Punktzahl auf der Subskala Depression liegt bei zehn Punkten. Genaue Konzentrationsangaben mit Standardabweichung, Minima und Maxima der beiden Gruppen sind Tab. 3 zu entnehmen. Unterschiede im Verlauf der Cortisol-Konzentrationen sind in Abb. 8 dargestellt.

Zum Zeitpunkt des Erwachens zeigten stärker depressive im Vergleich zu moderat depressiven Patienten geringere Cortisol-Konzentrationen im Speichel. Nach 30 Minuten stieg die Cortisol-Konzentration auf ähnliche Werte an. Stärker depressive Patienten zeigten nach 45 Minuten einen weiteren Konzentrationsanstieg, während die Cortisol-Konzentration moderat depressiver Patienten nach 45 Minuten leicht abfiel. Nach 60 Minuten fiel die Cortisol-Konzentration aller Patienten auf ähnliche Werte der Aufwachkonzentration ab.

Tab. 3: Vergleich der Cortisol-Konzentrationen (nmol/l) zwischen moderat depressiven (HADS <10) und stärker depressiven Pat. (HADS ≥10)

Zeitpunkt der Messung [min]	HADS <10 (34/77 Pat.) [nmol/l]	Bereich [nmol/l]	HADS ≥10 (43/77 Pat.) [nmol/l]	Bereich [nmol/l]
+0 (M±SD)	12,09 ± 7,83	1,46 – 31,53	10,62 ± 6,87	1,73 – 32,59
+30 (M±SD)	14,63 ± 6,90	5,04 – 29,76	14,87 ± 6,31	1,01 – 28,76
+45 (M±SD)	14,31 ± 5,64	4,19 – 29,08	15,59 ± 7,16	0,87 – 35,80
+60 (M±SD)	12,37 ± 5,80	0,68 – 28,93	12,07 ± 5,90	0,67 – 27,14

Der Mauchly-Test auf Sphärizität der ANOVA mit Messwiederholung für moderat depressive (HADS Subskala Depression acht bis neun Punkte) und stärker depressive Patienten (HADS Subskala Depression ≥10) ist signifikant ($p < 0,001$). Es wurde eine Korrektur der Freiheitsgrade nach Greenhouse-Geisser gewählt ($\epsilon = 0,752$). Der Faktor Zeit nimmt einen signifikanten Einfluss auf die Cortisol-Konzentration $F[2,256] = 9,414$; $p < 0,001$, Korrektur nach Greenhouse-Geisser.

Eine Interaktion zwischen der Ausprägung der Depression (moderat versus stärker) und der Zeit auf die Cortisol-Konzentration besteht nicht $F[2,256] = 0,939$; $p = 0,402$, Korrektur nach Greenhouse-Geisser. Der Verlauf der Cortisol-Konzentrationen über die Zeit zwischen den einzelnen Gruppen unterscheidet sich nicht signifikant.

Es besteht kein Unterschied zwischen den beiden Subgruppen unabhängig von der Zeit, da sich die Mittelwerte der Cortisol-Konzentrationen nicht signifikant unterscheiden ($F[1]=0,003$; $p=0,955$).

Post-hoc Tests ergaben einen signifikanten Unterschied der Cortisol-Konzentrationen zwischen den Zeitpunkten +0 und +30 ($p=0,002$, mittlere Differenz -3,394; 95%-CI[-5,847; -0,941]) und zwischen den Zeitpunkten +45 und +60 Minuten ($p<0,001$, mittlere Differenz 2,730; 95%-CI[1,183; 4,278]). Kein signifikanter Unterschied bestand zwischen den Cortisol-Konzentrationen +30 und +45 Minuten.

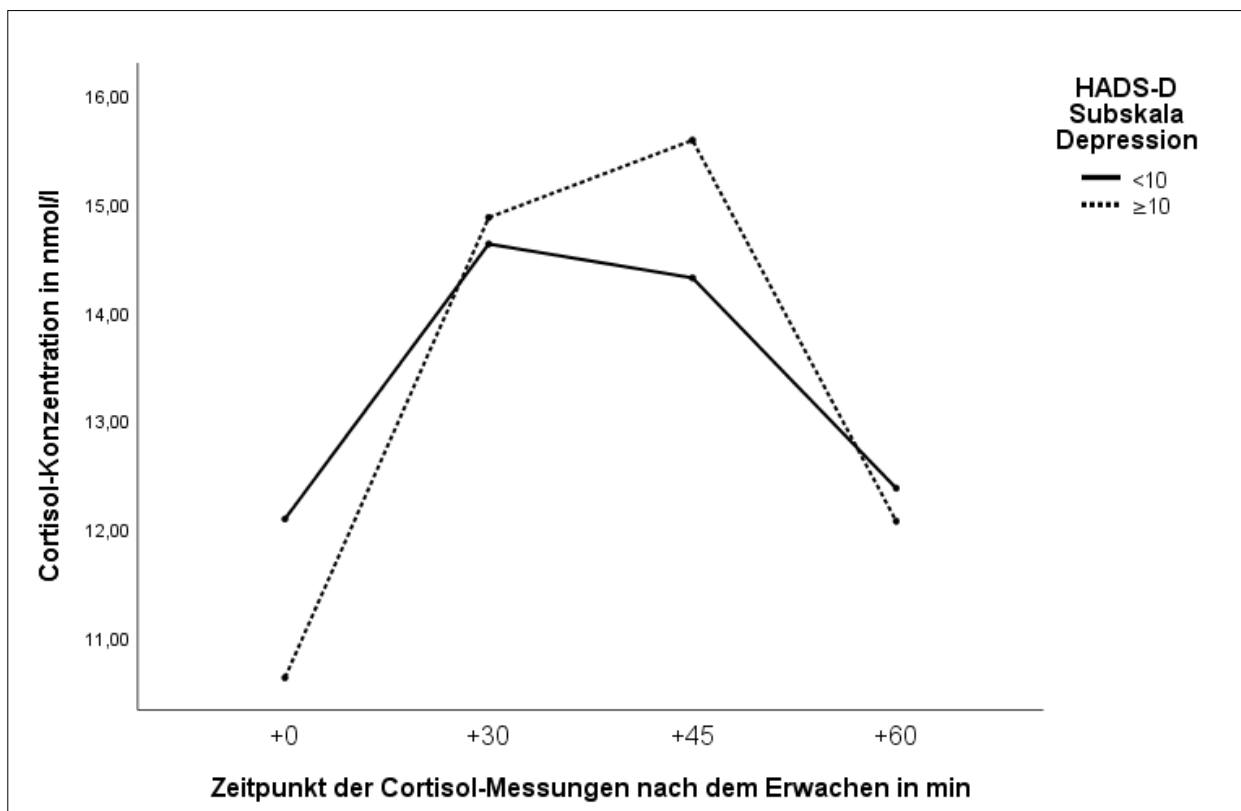


Abb. 8: ANOVA mit Messwiederholung im Vergleich von moderat versus stärker depressiven Pat., mit einem signifikanten Haupteffekt für den Faktor Zeit $F[2,256]=9,414$; $p<0,001$; (Faktor Gruppe $p>0,05$).

Aus den einzelnen Cortisol-Werten über den Zeitverlauf wurden AUCg und die AUCi berechnet (siehe Methodenteil).

Die AUCg unterschied sich nur sehr gering zwischen moderat depressiven ($M=817,93$; $SD=311,56$) und stark depressiven Patienten ($M=818,26$; $SD=293,22$). Moderat depressive Patienten ($M=92,67$; $SD=310,33$) unterschieden sich deutlich zu stark depressiven Patienten ($M=180,86$; $SD=369,55$) bzgl. der AUCi.

Ob sich die AUC_G oder AUC_i signifikant zwischen den Gruppen der depressiven Patienten unterscheiden, wurde mittels ungepaartem t-Test berechnet. Zur Überprüfung der Normalverteilung wurden das Histogramm und die Schiefe betrachtet. Die moderat depressiven Patienten können sowohl über die abhängige Variable AUC_G (Schiefe 0,693) als auch über die abhängige Variable AUC_i (-1,064) bei anschließender Betrachtung des Histogramms als normalverteilt angesehen werden. Auch für die stärker depressiven Patienten ergeben sich normalverteilte abhängige Variablen AUC_G und AUC_i (-0,202; 0,117 resp.).

Weder AUC_G noch AUC_i unterschieden sich signifikant zwischen moderat und stark depressiven Patienten ($F[75]=0,284$; $p=0,996$ und $F[75]=1,718$; $p=0,269$).

3.6 ANOVA für die HADS-Subskala Angst (Haupthypothese 2)

Auch die nicht ängstlichen versus ängstlichen Patienten wurden anhand des Medians in zwei Gruppen aufgeteilt (33 Patienten <11 Punkte auf der Subskala Angst, 44 Patienten ≥11 Punkte). Die durchschnittlichen Cortisol-Konzentrationen der beiden Gruppen, Standardabweichungen, Minima und Maxima sind in Tab. 4 dargestellt. Abb. 9 zeigt den Verlauf der Cortisol-Konzentrationen der beiden Gruppen.

Tab. 4: Vergleich der Cortisol-Konzentrationen (nmol/l) zwischen nicht ängstlichen (HADS <11) und ängstlichen Pat. (HADS ≥11)

Zeitpunkt der Messung [min]	HADS <11 (33/77 Pat.) [nmol/l]	Bereich [nmol/l]	HADS ≥11 (44/77 Pat.) [nmol/l]	Bereich [nmol/l]
+0 (M ± SD)	13,78 ± 8,69	2,65 – 32,59	9,38 ± 5,42	1,46 – 25,41
+30 (M ± SD)	15,07 ± 7,24	1,01 – 29,76	14,54 ± 6,03	4,19 – 28,76
+45 (M ± SD)	13,91 ± 7,00	0,87 – 30,15	15,86 ± 6,09	7,22 – 35,80
+60 (M ± SD)	12,23 ± 6,24	0,67 – 28,93	12,18 ± 5,55	5,02 – 27,14

Zum Zeitpunkt des Erwachens zeigten ängstliche Patienten eine deutlich niedrigere Cortisol-Konzentration als nicht ängstliche Patienten. 30 Minuten nach dem Erwachen steigt die Cortisol-Konzentration beider Gruppen charakteristisch an, deutlich steiler und höher jedoch bei den ängstlichen Patienten. Nach 45 Minuten steigt die Cortisol-Konzentration der ängstlichen Patienten weiter an, fällt bei den nicht ängstlichen Patienten jedoch ab. 60 Minuten nach dem Erwachen sinkt die Cortisol-Konzentration der nicht ängstlichen Patienten weiter und die der ängstlichen Patienten ebenfalls.

Es wurde eine ANOVA mit Messwiederholung für nicht ängstliche und ängstliche Patienten berechnet. Eine Verletzung der Voraussetzung auf Sphärizität, gemessen mittels Mauchly-Test, liegt vor ($p < 0,001$); es erfolgte eine Korrektur der Freiheitsgrade nach Greenhouse-Geisser ($\epsilon = 0,781$).

Es ergab sich ein signifikanter Haupteffekt bzgl. der Cortisol-Konzentration über den Zeitverlauf und Greenhouse-Geisser-Korrektur ($F[2,344] = 9,003$; $p < 0,001$). Es besteht ein Unterschied zwischen den beiden Gruppen über den Verlauf der Zeit in der Cortisol-Konzentration ($F[2,344] = 5,355$; $p = 0,003$), Korrektur nach Greenhouse-Geisser).

Unabhängig von der Zeit findet sich kein signifikanter Gruppenunterschied ($F[1] = 0,457$; $p = 0,501$).

Nach Bonferroni-korrigierter post-hoc Testung der nacheinander erfolgten Cortisol-Messungen, ergab sich ein signifikanter Unterschied ($p = 0,003$) zwischen der Cortisol-Konzentration zum Zeitpunkt des Erwachens und 30 Minuten später (mittlere Differenz $-3,217$; 95%CI $[-5,618; -0,817]$), und ($p < 0,001$) 45 und 60 Minuten nach dem Erwachen ($2,680$; 95%CI $[1,139; 4,221]$). Zwischen den Zeitpunkten +45 und +60 Minuten besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den Cortisol-Konzentrationen.

Es erfolgte eine Kontrolle auf die Kovariaten Alter, Geschlecht, diverse Medikamente (Antidepressiva, ACE-Hemmer, ASS, Betablocker, Statine), BMI, Diabetes, arterielle Hypertonie, Raucherstatus, LVEF, Z.n. MI, CABG und PCI. Keiner der genannten Parameter nimmt einen signifikanten Einfluss auf die Cortisol-Konzentrationen im Zeitverlauf bei ängstlichen vs. weniger ängstlichen Patienten.

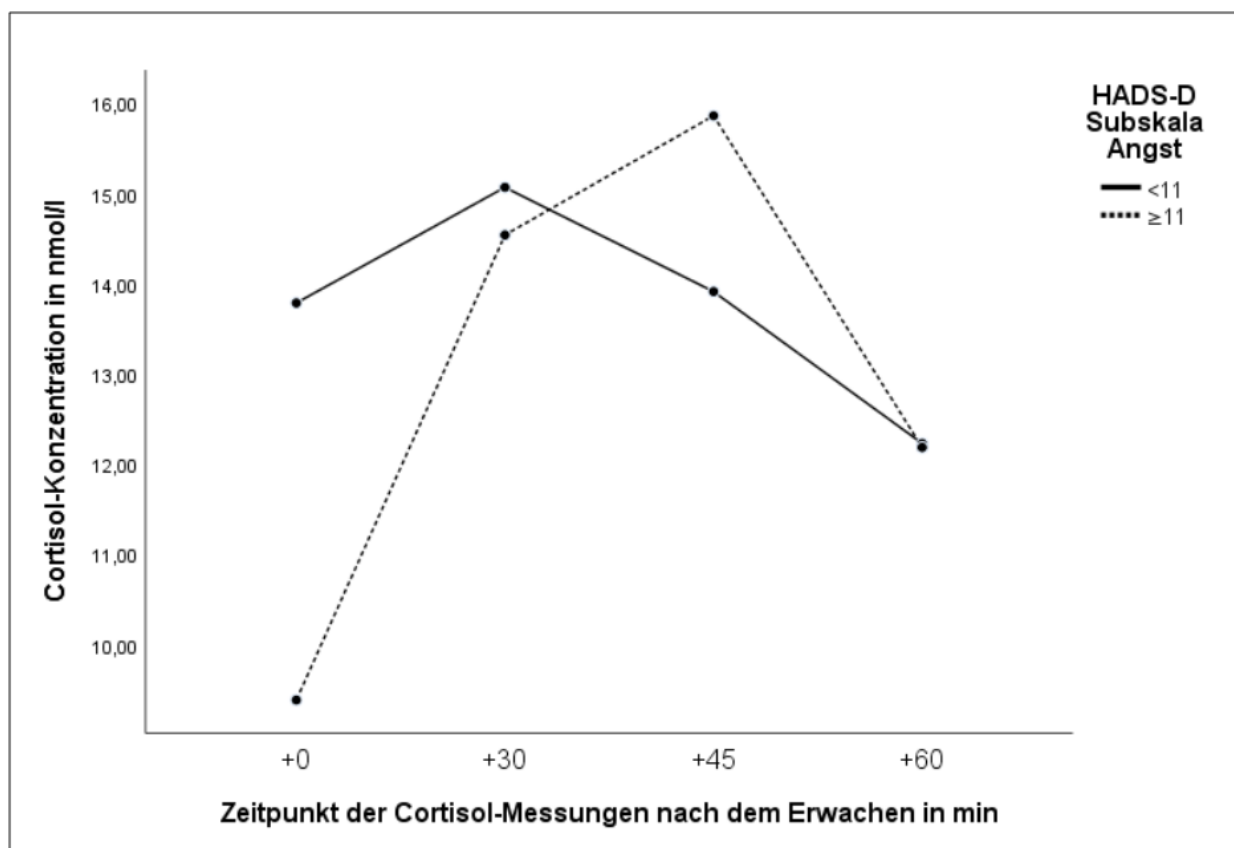


Abb. 9: ANOVA mit Messwiederholung im Vergleich von ängstlichen versus nicht ängstlichen Pat. mit einem signifikanten Haupteffekt für den Faktor Zeit $F[2,344]=9,003$; $p<0,001$ und für den Faktor Gruppe im Zeitverlauf $F[2,344]=5,355$; $p=0,003$.

Die berechnete AUC_g war für die ängstlichen Patienten geringer ($M=797,13$; $SD=247,77$) als für die weniger ängstlichen ($M=846,09$; $SD=359,23$). Die AUC_i war für die weniger ängstlichen Patienten deutlich geringer ($M=19,06$; $SD=340,33$) als für die stärker ängstlichen Patienten ($M=234,07$; $SD=322,90$).

Ob sich die AUC_g oder AUC_i signifikant zwischen den Gruppen der ängstlichen Patienten unterscheiden, wurde ebenfalls mittels ungepaartem t-Test berechnet. Zur Überprüfung der Normalverteilung wurde erneut das Histogramm und die Schiefe betrachtet. Die ängstlichen Patienten sind sowohl über die abhängige Variable AUC_g (Schiefe 0,301) als auch über die abhängige Variable AUC_i (0,196) normalverteilt. Auch für die nicht ängstlichen Patienten ergeben sich normalverteilte abhängige Variablen AUC_g und AUC_i (0,056; -0,565).

Kein signifikanter Unterschied wurde zwischen der AUC_g bei nicht versus ängstlichen Patienten gefunden ($F[53,811]=6,137$; $p=0,504$).

Es gab einen signifikanten Unterschied zwischen der nicht ängstlichen und ängstlichen Gruppe bzgl. der AUC_i (95%-CI[-366,60; -63,42], $F[75]=0,098$; $p=0,006$).

3.7 Prüfung der Nebenhypothese 1

Nach bereits stattgehabtem MI in der Anamnese versus kein MI unterschieden sich die Patienten hinsichtlich der AUC_g (Mann-Whitney-U=679,00; Z=0,263; p=0,793) und AUC_i (Mann-Whitney-U=617,00; Z=0,915; p=0,360) nicht. Die Hypothese, dass Patienten nach MI eine schwächere CAR zeigen, konnte hier nicht belegt werden.

Weiterhin wurde die LVEF als Indikator der Herzleistung untersucht. Daten liegen bei 59 Patienten vor. Die Bestimmung der LVEF erfolgte entweder mittels Echokardiographie oder Herzkatheteruntersuchung. Da die Werte für die LVEF bei Betrachtung der Schiefe (-1,310) und des Histogramms nicht normalverteilt sind, wurde die bivariate Korrelation nach Spearman-Rho angewandt. Die LVEF korreliert signifikant mit der AUC_g (p=0,035; r=0,276; schwache Korrelation) aber nicht mit der AUC_i (p=0,548; r=0,080).

Weitere Korrelationsanalysen (AUC_g, AUC_i, Alter, BMI, HADS-Score Angst und Depression) ergaben eine positive Korrelation des Angstscores mit der AUC_i (Korrelation nach Spearman-Rho; r=0,236; p=0,039). Je höher der Angstwert desto größer die AUC_i (schwache Korrelation).

Der Vergleich von verschiedenen Risikogruppen (Hypertoniker versus Nicht-Hypertoniker, Männer versus Frauen, Raucher versus Nicht-Raucher, Z.n. CABG versus kein CABG, Z.n. PCI versus keine PCI) hinsichtlich AUC_g und AUC_i ergaben keine signifikanten Unterschiede (alle p>0,05).

Hinsichtlich der Medikamenteneinnahme (ACE-Hemmer, Antidepressiva, ASS, Betablocker, Statine) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (in der AUC_g bzw. AUC_i) bzgl. Patienten, die relevante Medikamente einnahmen versus Patienten, die diese Medikamente nicht einnahmen. Eingeschränkt angemerkt werden muss, dass eine überwiegende Anzahl an Patienten diese Medikamente einnahmen (Tab.1).

4. DISKUSSION

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Zusammenfassend konnte bei den Patienten unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit eine signifikante Änderung der Cortisol-Konzentrationen über den Zeitverlauf von einer Stunde nach dem morgendlichen Erwachen (+0, +30, +45, +60 Minuten) gezeigt werden (signifikanter Haupteffekt für den Faktor Zeit). Die Cortisol-Konzentrationen stiegen vom Zeitpunkt des Erwachens zum Zeitpunkt +30 Minuten signifikant an und fielen zwischen den Zeitpunkten +45 und +60 Minuten ab.

Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede in den Cortisol-Konzentrationen innerhalb einer Stunde nach dem Erwachen bei moderat im Vergleich zu stärker depressiven KHK-Patienten. Die Haupthypothese eins, dass stärker depressive KHK-Patienten im Vergleich zu moderat depressiven KHK-Patienten höhere Cortisol-Konzentrationen (Einzelwerte CAR, AUC_g, AUC_i) aufweisen, wurde damit nicht bestätigt.

Der Vergleich der Cortisol-Konzentrationen während der ersten Stunde nach dem morgendlichen Erwachen (CAR) von nicht ängstlichen und ängstlichen Patienten (Mediansplit ≥ 11) ergab einen signifikanten Haupteffekt für den Faktor Zeit. Ängstliche Patienten zeigten zum Zeitpunkt des Erwachens deutlich niedrigere Cortisol-Konzentrationen im Speichel als nicht ängstliche Patienten.

Die Hypothese zwei, dass ängstliche Patienten mit moderater Depression und KHK höhere Cortisol-Konzentrationen zum Zeitpunkt des Erwachens (+0) zeigen als nicht ängstliche Patienten mit moderater Depression und KHK, konnte damit nicht belegt werden.

Ängstliche Patienten zeigten im Gesamt-Cortisol-Output während der ersten Stunde nach dem Erwachen (AUC_g) keine signifikant höheren Cortisol-Konzentrationen. Bzgl. der AUC_i unterschieden sich die Gruppe der ängstlichen und nicht ängstlichen Patienten signifikant. Die ängstlichen Patienten zeigten eine deutlich höhere AUC_i. Dieser Teil der Haupthypothese zwei konnte belegt werden.

Patienten mit versus ohne MI in der Anamnese unterschieden sich nicht hinsichtlich der AUC_i oder AUC_g.

Die LVEF als Marker der Pumpleistung des Herzens war signifikant negativ mit der AUC_g korreliert, d.h. je größer die LVEF, desto geringer die AUC_g.

4.2 Cortisol-Profile depressiver KHK-Patienten

Ein charakteristischer Anstieg der Cortisol-Konzentration im Speichel während der ersten Stunde nach dem morgendlichen Erwachen konnte gemittelt über das gesamte Patientenkollektiv nachgewiesen werden. Nur ca. 75% aller gesunden Probanden zeigen in der CAR bei Messungen im Speichel einen adäquat messbaren Anstieg der Cortisol-Konzentration (Wüst et al. 2000).

Typischerweise kann die CAR innerhalb der ersten Stunde nach dem morgendlichen Erwachen mit einem durchschnittlichen Konzentrationsanstieg von 9 nmol/l gemessen werden (Clow et al. 2004, Pruessner et al. 1997).

In der Studie von Wüst und Koautoren (2000) wurden bei 509 gesunden Erwachsenen (Alter MW 37 Jahre) deutlich höhere durchschnittliche Konzentrationen der CAR gemessen (+0: 15,12/ +30: 22,95/ +45: 22,31/ +60: 20,23 nmol/l). Die depressiven KHK-Patienten der vorliegenden Studie zeigten im Vergleich dazu einen insgesamt eher abgeflachten Verlauf der CAR mit einem deutlich geringeren Konzentrationsanstieg (+0: 11,27/ +30: 14,76/ +45: 15,02/ +60: 12,20 nmol/l). Dieser Befund einer abgeschwächten Cortisol-Reaktivität bei depressiven KHK-Patienten wird durch vorherige Studien gestützt, in der Studie von Waller et al. (2016) im Rahmen eines standardisierten Stressexperiments, bei Bhattacharyya et al. (2008) in der Untersuchung von Tagesprofilen. Allerdings lassen sich diese Studien aufgrund von heterogenen Untersuchungsdesigns und -methoden nur eingeschränkt miteinander vergleichen.

4.3 Cortisol-Profile moderat depressiver versus stärker depressiver KHK-Patienten (Haupthypothese 1)

Zwischen moderat depressiven und stärker depressiven KHK-Patienten ergab sich weder im Verlauf der CAR noch in der AUC_g oder AUC_i ein signifikanter Unterschied in den Cortisol-Konzentrationen. Die Haupthypothese eins wird damit nicht bestätigt. Bei einer Depression und zusätzlich bestehender KHK wird eher ein aktiviertes Stresssystem und somit eine gesteigerte Aktivität der HPA-Achse erwartet.

In unserer Studie wurden moderat und stärker depressive Patienten untersucht. Dies erschwert die Formulierung einer Hypothese bzgl. des Cortisol-Profiles dieser Patienten. Nichtsdestotrotz erscheint die Annahme, dass der erlebte Stress einer Depression mit einer Aktivierung der HPA-Achse und höheren Cortisol-Konzentrationen assoziiert ist, schlüssig. Bei einer stärkeren Symptomausprägung der Depression und somit einem dauerhaft erhöhten Stresslevel im Vergleich zu moderat depressiven Symptomen ist also eher von erhöhten Cortisol-Konzentrationen in der CAR auszugehen.

Folgende Studien belegen die Hypothese erhöhter Cortisol-Konzentrationen bei Depression: Sowohl die Studie von Bhagwagar und Koautoren (2005) als auch die Studie von Pruessner und Koautoren (2003b) konnte einen Zusammenhang zwischen depressiver Symptomatik und erhöhter Cortisol-Konzentration in der CAR bei Patienten im Speichel zeigen. Auch bei Heaney und Koautoren (2010) waren ausgeprägte depressive Symptome bei sonst gesunden männlichen Studenten bzw. Studierenden beider Geschlechter mit höheren Cortisol-Konzentrationen in der CAR assoziiert.

Vorherige Studien, die den Zusammenhang zwischen Veränderungen der CAR bei depressiven Patienten mit und ohne KHK bzw. einer Folgeerkrankung der KHK untersuchten, kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen. Der Vergleich der Studienergebnisse wird sowohl durch heterogene Methoden als auch teilweise sehr spezielle Patientenkollektive erschwert.

Otte und Koautoren (2004) fanden bei depressiven im Vergleich zu nicht depressiven KHK-Patienten signifikant höhere Cortisol-Konzentrationen im 24h-Sammelurin, was die Hypothese eines Hypercortisolismus bei depressiven Patienten unterstützt. Einschränkend ist allerdings festzustellen, dass die Vergleichbarkeit mit den in unserer Studie gemessenen Aufwachwerten im Speichel nicht gegeben ist.

Norris et al. (2009) zeigte bei männlichen KHK-Patienten eine Assoziation von Depressionswerten (HADS) und Speichelcortisol-Konzentrationen im Rahmen der CAR. Diese signifikante Assoziation zeigte sich jedoch nicht im Gesamtkollektiv oder in der Gruppe der weiblichen KHK-Patienten.

Taylor und Kollegen (2006) konnten ebenfalls keine Gruppenunterschiede in den Cortisol-Konzentrationen zwischen depressiven und nicht depressiven Patienten mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko (arterielle Hypertonie, erhöhte Lipidwerte) bei Speichelmessungen im Tagesverlauf finden, was unsere Studienergebnisse unterstützt.

Auch Whitehead und Kollegen (2007) untersuchten Patienten mit ACS innerhalb von fünf Tagen nach stationärer Aufnahme. Einer Nebenhypothese folgend, fanden sich hier keine Zusammenhänge von depressiven Symptomen mit Cortisol-Konzentrationen im Speichel über den Tagesverlauf, erhoben mit dem Beck Depression Inventory (BDI, Beck et al. 1988). In einer Studie von Molloy und Koautoren (2008) waren depressive Symptome (gemessen mit dem BDI, Beck et al. 1988) bei Patienten mit KHK, die vier Monate nach Behandlung eines ACS untersucht wurden, ebenfalls nicht mit Veränderungen der Cortisol-Konzentrationen im Speichel (CAR und Messungen im Tagesverlauf) assoziiert (Nebenaspekt).

Man könnte schlussfolgern, dass körperlich gesunde, depressive Patienten höhere Cortisol-Konzentrationen nach dem morgendlichen Erwachen zeigen, dass jedoch die bei akuten Stresso-

ren zu beobachtende Hypercortisolämie sich bei chronisch andauernden Stressoren bzw. einer KHK abschwächt (Bhagwagar et al. 2005, Norris et al. 2009).

Während die Messung der CAR im Speichel die Reaktivität der HPA-Achse abbildet (Schmidt-Reinwald et al. 1999), stellt die Cortisol-Bestimmung im Sammelurin einen Parameter zur Messung der Aktivität der HPA-Achse über einen Zeitraum von 24 Stunden dar (Otte et al. 2004). Ein Vergleich der Ergebnisse der Studien ist limitiert.

4.4 Cortisol-Profil ängstlicher versus nicht ängstlicher KHK-Patienten mit moderater Depressivität (Hauptthese 2)

In Übereinstimmung mit unserer Hypothese zeigte sich eine signifikant höhere AUC_i bei den ängstlichen versus nicht ängstlichen KHK-Patienten. Die Cortisol-Konzentration steigt bei den ängstlichen Patienten steiler an als bei den nicht ängstlichen.

Diese Ergebnisse stimmen mit Merswolken und Kollegen (2013) überein, wo die Tendenz einer größeren AUC_i bei den ängstlichen KHK-Patienten gezeigt werden konnte. Vreeburg und Kollegen (2010) fanden bei gesunden Patienten mit Angstsymptomen ebenfalls deutlich höhere Cortisol-Konzentrationen in der CAR im Speichel (AUC_g, Tendenz in der AUC_i) im Vergleich mit Probanden der gesunden Kontrollgruppe. Ängstliche Patienten mit Depression zeigten höhere Cortisol-Konzentrationen in der CAR (Vreeburg et al. 2010).

Mantella und Koautoren (2008) konnten bei über 60-jährigen Patienten mit generalisierter Angststörung höhere basale Cortisol-Konzentrationen der CAR sowie eine höhere AUC_g als bei den nicht ängstlichen Kontrollprobanden messen. Sowohl Merswolken et al. (2013), als auch Vreeburg et al. (2010) und Mantella et al. (2008) konnten eine Assoziation zwischen Angstsymptomen und höheren Cortisol-Konzentrationen der CAR im Speichel messen. Die Patienten in der Studie von Merswolken und Koautoren (2013) litten zusätzlich zur Angstsymptomatik an einer KHK.

Die größere AUC_g bei ängstlichen Patienten im Vergleich zu nicht ängstlichen Patienten konnten unsere Messungen bei ängstlichen versus nicht ängstlichen moderat depressiven KHK-Patienten nicht bestätigen.

Die ängstlichen KHK-Patienten dieser Studie (HADS Angst ≥ 11) zeigten zum Zeitpunkt des Erwachens eine signifikant niedrigere Cortisol-Konzentration als KHK-Patienten ohne Angstsymptomatik. Dieser Befund stimmt mit Norris et al. (2009) überein, der allerdings nur bei weiblichen KHK-Patienten eine negative Korrelation von Angstwerten (HADS) und Speichel-Cortisol zum Zeitpunkt des Erwachens berichtet. In der Gesamtgruppe der weiblichen und männlichen Patienten zeigt sich dieser Zusammenhang nicht (Norris et al. 2009).

Keine Unterschiede in den Cortisol-Konzentrationen der CAR und zu mehreren Zeitpunkten im Tagesverlauf konnten Mantella und Koautoren (2008) bei Patienten mit mehreren Diagnosen messen: Es wurde untersucht, ob die Komorbidität einer depressiven oder anderen Angststörung zusätzlich zur generalisierten Angststörung die Cortisol-Konzentrationen beeinflusst (Mantella et al. 2008). Patienten mit Komorbidität zeigten keine signifikant veränderten Konzentrationen im Vergleich zu Patienten mit generalisierter Angststörung (Mantella et al. 2008).

Sowohl die Studie von Mantella und Koautoren (2008) als auch die Studie von Vreeburg und Koautoren (2010) untersuchen den Einfluss der Komorbidität von Angst und Depression auf die CAR, jedoch an herzgesunden Patienten. Die Komorbiditäten Angst, Depression und KHK erschweren mit ihren Wechselwirkungen das genaue Verständnis von Veränderungen der HPA-Achse. Zahlreiche Studien mit heterogenen Einschlusskriterien zeigen ähnliche oder sogar entgegengesetzte Ergebnisse unserer Studie. Hier muss berücksichtigt werden, dass nach unserem Wissensstand bisher keine Studie Cortisol-Profile von ängstlichen und nicht ängstlichen KHK-Patienten mit moderater depressiver Symptomatik untersuchte.

4.5 Cortisol-Ausschüttung, MI und LVEF (Nebenhypothese 1)

Die Nebenhypothese, dass Patienten nach MI einen niedrigeren Cortisol-Output (AUC_g) zeigen, wie in der Studie von Merswolken und Koautoren beschrieben (2013), konnte hier nicht belegt werden.

Eine signifikante negative Korrelation besteht zwischen der AUC_g und der LVEF als Marker der Pumpleistung des Herzens bei allen KHK-Patienten. Patienten mit einer eher niedrigeren LVEF hatten gleichzeitig einen größeren Cortisol-Gesamt-Output. In der Studie von Merswolken und Koautoren (2013) wurde die LVEF als ein möglicher Einflussfaktor auf die AUC_i und AUC_g untersucht. Weder in der Studie von Merswolken und Koautoren (2013) noch in der Studie von Otte und Koautoren (2004) war die Cortisol-Konzentration mit der LVEF assoziiert. Inwiefern dieser Zusammenhang erklärt werden kann, bzw. ob sich evtl. Konsequenzen für Verlauf und Therapie ergeben, bedarf weiterer Studien. Man könnte hypothetisieren, dass eine niedrigere LVEF als zusätzlicher Stressfaktor zu einem erhöhten Cortisol-Gesamt-Output führt. Vorherige Studien, z.B. Vreeburg et al. 2009 untersuchten die Cortisol-Ausschüttung bei KHK-Patienten, unterschieden jedoch nicht zwischen unterschiedlichen Subgruppen mit bspw. Folgeerkrankungen der KHK oder Auswirkungen auf die Pumpfunktion des Herzens (Merswolken et al. 2013).

4.6 Schlafanamnese

Nur bei einer geringen Anzahl von Patienten dieser Studie ist die genaue Aufwachzeit am Morgen erfasst worden. Vermutlich nehmen auch Schlafdauer und -qualität einen Einfluss auf die Cortisol-Konzentrationen am Morgen (Kudielka & Kirschbaum 2003, Backhaus et al. 2004, Mantella et al. 2008).

Während in den Studien von Pruessner und Koautoren (1997) und Wüst und Koautoren (2000) kein Einfluss der Aufwachzeit auf die CAR festgestellt werden konnte, berichten Federenko und Koautoren (2004), dass unterschiedliche Aufwachzeitpunkte am Morgen die Cortisol-Konzentrationen der CAR beeinflussen. Auch Kudielka und Kirschbaum (2003) und Edwards und Koautoren (2001b) zeigten, dass die Aufwachzeit einen Einfluss auf die CAR nimmt: Ein früheres Erwachen war mit einer intensiveren CAR assoziiert.

Patienten mit Störungen des nächtlichen Schlafs wie bspw. häufigerem nächtlichen Erwachen oder allgemein einer schlechten Schlafqualität zeigten niedrigere Cortisol-Konzentrationen in der CAR (Backhaus et al. 2004). Da Veränderungen im Schlaf-Wach-Rhythmus bei älteren Patienten häufig sind (Rodriguez et al. 2015), könnten diese Störungen zusätzlich zu der veränderten CAR beitragen.

In der Studie von Dahlgren und Koautoren (2009) wurden zum Teil recht stark abweichende intraindividuelle Cortisol-Konzentrationen zum Zeitpunkt des Erwachens bei wiederholten Messungen über einen Zeitraum von vier Wochen bei gesunden Studienteilnehmern gemessen. Faktoren wie ein subjektiv schlechter Gesundheitszustand, Stress- und Fatigue-Symptome beeinflussten die Cortisol-Konzentrationen der Probanden über den vierwöchigen Messzeitraum (Dahlgren et al. 2009).

Aufgrund heterogener Ergebnisse scheint für zukünftige Studien sowohl die Erfassung des genauen Aufwachzeitpunktes, als auch die genaue Schlafdauer, wie bei den Patienten dieser Studie erfolgt, sinnvoll. Inwiefern allerdings eine Notwendigkeit besteht, genaue Parameter der Schlafanamnese zu berücksichtigen, bleibt aufgrund uneinheitlicher Ergebnisse vorheriger Studien ungewiss.

4.7 Inflammation und Progression der KHK

Veränderungen der Aktivität der HPA-Achse scheinen auch unabhängig von psychischen Erkrankungen an der Pathogenese der Atherosklerose beteiligt zu sein: In der Studie von Dekker und Koautoren (2008) waren bei mehrmaligen Cortisol-Messungen im Speichel im Verlauf eines Tages eine größere AUC_g mit einem größeren Plaques-Score in den Karotis-Arterien assoziiert.

Die Atherosklerose spielt in der Pathogenese der KHK eine entscheidende Rolle (Hansson 2005). Veränderungen der HPA-Achse sind somit über die Entstehung atherosklerotischer Plaques im Körper mit der Entstehung und Progression der KHK assoziiert. Die veränderte Aktivität der HPA-Achse der im Rahmen dieser Studie untersuchten Patienten trägt so möglicherweise schon unabhängig von Depression und Angst zu einem Fortschreiten der KHK bei.

Akute Stressphasen, so auch bspw. eine plötzliche Panikattacke bei einer Angststörung, rufen vermehrt inflammatorische Prozesse in der Arterienwand hervor und sind als entscheidender Teilschritt an der Entstehung einer KHK beteiligt (Kop 2003, Nijm et al. 2007, Taylor et al. 2006). Cortisol trägt maßgeblich dazu bei, inflammatorische Prozesse im Organismus zu unterdrücken und wirkt so begrenzt immunsuppressiv (Miller et al. 2009).

Eine Stressantwort mit im Verlauf verminderter Cortisol-Sekretion und geminderter immunsuppressiver Wirkung könnte zu einer gesteigerten inflammatorischen Aktivität des Immunsystems führen (Miller et al. 2007, Fries et al. 2005, Heim et al. 2000). Eine abgeflachte CAR der hier untersuchten depressiven KHK-Patienten und geringere Cortisol-Konzentrationen zum Zeitpunkt des morgendlichen Erwachens bei ängstlichen moderat depressiven KHK-Patienten könnten so zu einer geringeren Suppression der inflammatorischen Antwort führen. Dies könnte sich negativ auf die Atherosklerose auswirken und so zur Entstehung bzw. zum Voranschreiten einer KHK beitragen (Taylor et al. 2006).

Die Veränderung der Aktivität der HPA-Achse ist nur ein möglicher Mechanismus, der depressive bzw. Angsterkrankungen mit der Pathogenese und Progression der KHK verbindet.

4.8 Medikamentenadhärenz, Gesundheitsverhalten und Progression der KHK

Die Progression der KHK bei depressiven Patienten kann nur teilweise über eine veränderte Aktivität der HPA-Achse bzw. über veränderte Mechanismen der Cortisol-Ausschüttung erklärt werden. Depressive Erkrankungen, auch unabhängig und besonders bei gleichzeitigem Bestehen einer KHK, tragen erheblich zu mangelnder Medikamentenadhärenz der Patienten bei (Sin et al. 2016, Whooley & Wong 2013). Dies wurde auch in einer unabhängigen Metaanalyse bestätigt (DiMatteo et al. 2000). Ein signifikanter Zusammenhang zwischen mangelnder Adhärenz und Angsterkrankungen konnte in der Metaanalyse nicht gezeigt werden (DiMatteo et al. 2000).

Die Depression könnte so die Medikamenten-Compliance beeinträchtigen und die Non-Compliance wiederum auch die depressiven Symptome verschlechtern. Eine dritte Komponente, z.B. ein reduzierter physischer Gesundheitszustand, wie durch die KHK verursacht, könnte somit noch zusätzlich negativ Einfluss nehmen (DiMatteo et al. 2000).

Patienten mit Angst- und depressiven Symptomen verglichen mit Individuen ohne psychische Symptome haben tendenziell ein höheres Risiko für arterielle Hypertonie und Nikotinabusus, beides Risikofaktoren für die KHK (Barger & Sydeman 2005, Hayward 1995).

Aufgrund der psychischen Symptome kann es zu deutlichen Unterschieden im Gesundheitsverhalten bei depressiven im Vergleich zu nicht depressiven Patienten kommen (Whooley & Wong 2013): Rauchen, körperliche Inaktivität und vermehrter Alkoholkonsum zählen zu den bekannten, jedoch beeinflussbaren Risikofaktoren der KHK und könnten bei krankheitsbedingter Einschränkung ärztliche Empfehlungen umzusetzen zusätzlich zur Entstehung bzw. Progression der KHK beitragen (Albus et al. 2019, Lett et al. 2004).

In der Studie von Felitti und Koautoren (1998) konnte gezeigt werden, dass ungünstige Kindheitserfahrungen, wie bspw. Missbrauch, kumulativ mit dem Auftreten von Risikofaktoren für Erkrankungen, u.a. auch der ischämischen Herzerkrankung, assoziiert sind. Negative Kindheitserfahrungen können über Beeinträchtigungen in sozialen, kognitiven oder emotionalen Bereichen zur Aneignung von vermehrt gesundheitsgefährdenden Verhaltensweisen führen und somit zu Krankheit und einem früheren Tod (Feliitti et al. 1998).

4.9 Medikamentöse Therapie der Depression

Es kann nicht mit Sicherheit angenommen werden, dass die medikamentöse Therapie einer Depression den Verlauf der KHK (nach Myokardinfarkt) positiv beeinflussen kann (Whooley & Wong 2013, Deuschle & Lederbogen 2002, Vieweg et al. 2006). Möglicherweise kann die Prognose durch eine Therapie der Depression verbessert werden (Carney & Freedland 2017). In der Meta-Analyse von Pizzi und Koautoren (2011) war die Therapie mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern mit einer verbesserten Prognose der KHK assoziiert, während in einem systematischen Review von Ramamurthy und Koautoren (2013) lediglich die Tendenz einer Verbesserung der Prognose der KHK bei medikamentöser Therapie gezeigt werden konnte. Trotz Unklarheiten in der Literatur erscheint eine erhöhte Aufmerksamkeit und adäquate Therapie mit Psychotherapie und/ oder Antidepressiva zur Minderung der Alltagseinschränkungen und Verbesserung der Lebensqualität klinisch sinnvoll.

Welche pathophysiologischen Mechanismen der KHK durch eine adäquate Therapie der Depression allerdings positiv beeinflusst werden, bleibt zum jetzigen Stand der Forschung ungewiss. Die Progression der KHK kann jedoch indirekt über die Reduktion vermehrt bei Depression auftretender kardiovaskulärer Risikofaktoren gesenkt werden, indem die adäquate, gegebenenfalls

auch medikamentöse Therapie der Depression bspw. den Antrieb und damit die körperliche Aktivierung bessert (Lett et al. 2004).

Während Veränderungen der CAR in der Studie von Kabia und Koautoren (2016) nicht mit einem schlechteren Verlauf oder der Prognose einer Depression über einen Beobachtungszeitraum von zwei Jahren assoziiert waren, konnte gezeigt werden, dass sowohl niedrigere als auch höhere Cortisol-Konzentrationen am Abend einen schlechteren Verlauf der Depression prognostizierten. Es bleibt ungeklärt, inwiefern sich die im Rahmen unserer Studie gezeigten Veränderungen der CAR auf die Prognose der depressiven Symptome auswirken. Veränderungen der Aktivität der HPA-Achse bei künftigen Studien zu berücksichtigen scheint sinnvoll um einen möglicherweise schweren Krankheitsverlauf der Depression vorhersagen zu können und um bestenfalls bereits frühe therapeutische Maßnahmen zu veranlassen.

4.10 Zielstrukturen veränderter Cortisol-Ausschüttung

Abgesehen von einer veränderten Cortisol-Ausschüttung, sei diese insgesamt erniedrigt oder erhöht, bleibt es ungeklärt, inwiefern Zielzellen auf das veränderte Hormonungleichgewicht reagieren; Aussagen können hier nur begrenzt getroffen werden (Stetler & Miller 2011). Gerade diese Prozesse könnten sich jedoch erheblich auf den Krankheitsverlauf auswirken (Miller et al. 2007, Miller et al. 2009, Stetler & Miller 2011).

Ein kurzzeitig subjektiv erhöhtes Stresslevel führt in der Regel zu einer gesteigerten Aktivierung der physiologischen Stresssysteme (u.a. der HPA-Achse) und resultiert somit auch in einer intensiveren CAR. Hierbei könnte es sich allerdings lediglich um ein temporär zu beobachtendes Phänomen handeln und eine länger andauernde Stressepisode (bspw. bei einer chronischen psychischen Störung) könnte vielmehr in einer Hypoaktivität der HPA-Achse resultieren (Fries et al. 2005, Hek et al. 2013). Diese Hypoaktivität könnte das Ergebnis gesteigerter Sensitivität auf dauerhaft erhöhte Cortisol-Konzentrationen darstellen und somit, über den negativen Feedback-Mechanismus der HPA-Achse mit einer negativen Rückkopplung zum Hypothalamus und zur Hypophyse, auf Dauer zu niedrigeren Cortisol-Konzentrationen führen (Fries et al. 2005, Heim et al. 2000).

Der Nucleus suprachiasmaticus, als Teil des Hypothalamus und verantwortlich für die Regulation der zirkadianen Rhythmik und als Taktgeber der HPA-Achsen-Aktivität, könnte ebenfalls an der veränderten Cortisol-Sekretion beteiligt sein (Miller et al. 2007).

Ein weiterer Mechanismus, der zu niedrigen ACTH- und Cortisol-Konzentrationen führen könnte, ist die stressinduzierte CRH-Sekretion aus dem Hypothalamus mit nachfolgender Herabregulation von CRH-Rezeptoren in der Hypophyse (Heim et al. 2000, Fries et al. 2005).

Bei Patienten nach Trauma und Posttraumatischer Belastungsstörung (PTBS) ist eine geminderte Cortisol-Ausschüttung (Hypocortisolismus) beobachtet worden (Heim et al. 2000, Miller et al. 2007). Im Vergleich zu dem subjektiv ebenfalls chronisch erlebten Stress durch eine Depression oder Angsterkrankung, bleibt die PTBS dennoch ein Beispiel einer Erkrankung mit erheblichem chronischen Stress und einer häufig deutlich stärkeren Einschränkung der Lebensqualität. Traumatische Erfahrungen in der Kindheit sind bei Patienten mit Angststörungen relativ häufig (Safren et al. 2002), auch ohne direkt aus dem Trauma entstehende PTBS. Die negativen Kindheitserfahrungen, auch ohne manifeste PTBS, könnten den chronisch erlebten Stresspegel erhöhen.

Einige Mechanismen, die die in dieser Studie beobachtete veränderte Cortisol-Ausschüttung, besonders die abgeflachte CAR aller untersuchten Patienten und die deutlich niedrigere Cortisol-Konzentration ängstlicher moderat depressiver KHK-Patienten zum Zeitpunkt des Erwachens erklären könnten, werden hier diskutiert. Welche Mechanismen im Detail beteiligt sind und wie diese miteinander interagieren, bleibt bis zum jetzigen Zeitpunkt ungewiss.

4.11 Erschöpfung der HPA-Achse

Bei Patienten mit generalisierter Angststörung könnten erhöhte Cortisol-Konzentrationen auch mit einer veränderten Corticosteroid-Rezeptor-Funktion einhergehen (Mantella et al. 2008). Eine Herabregulation der Rezeptoren nach deren vorheriger Überexpression resultiert aus der wiederholt erhöhten Cortisol-Ausschüttung (Mantella et al. 2008). Inwieweit sich diese Ergebnisse bei Patienten mit generalisierter Angststörung auf die Angstpatienten unserer Studie übertragen lassen, bleibt ungeklärt.

Alle der hier untersuchten Patienten zeigten zumindest moderat depressive Symptome (HADS ≥ 8). Da Angststörungen und Depressionen häufig zusammen auftreten (Zwanzger 2015), muss bei der Interpretation der Ergebnisse beachtet werden, dass eine strikte Trennung der Symptomkomplexe möglicherweise schwierig ist. Es bleibt ungewiss, welche Symptome im Verlauf zuerst auftraten und welche durch andere, bereits früher bestehende, bedingt sind.

Miller und Koautoren (2007) konnten in einer Metaanalyse zeigen, dass die morgendliche Cortisol-Konzentration vermindert ist, wenn das Auftreten des Stressors länger zurück liegt und wenn der Stressor nicht mehr präsent ist bzw. wenn der Stressor eine unbeeinflussbare Gefahr darstellt oder als sehr traumatisch erlebt wird (Miller et al. 2007, Vreeburg et al. 2013).

Bei erstmaligem Auftreten eines chronischen Stressors reagiert die HPA-Achse mit einer Aktivierung, über den Verlauf der Zeit erschöpft sich die Aktivität und es werden eher Cortisol-Konzentrationen unter den Ausgangswerten gemessen (Miller et al. 2007). Eine genaue zeitliche Erfassung des Beginns der depressiven Symptomatik ist in der Praxis häufig schwer zu realisieren. Veränderungen der HPA-Achse könnten folglich u.a. auch durch den länger zurückliegenden Symptombeginn erklärt werden.

In der Literatur wurden bis zum jetzigen Zeitpunkt nur Cortisol-Messungen bei depressiven Patienten im Vergleich zu nicht depressiven Patienten, ggf. mit zusätzlich bestehender KHK oder Folgeerkrankung (ACS), bzw. im Vergleich zu gesunden Probanden durchgeführt. Dies ist die erste Studie, die Cortisol-Profil bei KHK-Patienten mit moderat und stärker ausgeprägter Depressionssymptomatik vergleicht. Fehlende signifikante Ergebnisse sind möglicherweise gerade auf diese geringen Unterschiede in der Ausprägung der Depressionssymptomatik des sehr speziellen Patientenkollektivs zurückzuführen.

Möglicherweise wird die Bedeutung der HPA-Achse mit einer veränderten Sekretion von Cortisol bei depressiven Erkrankungen bzw. Angststörungen bei gleichzeitig bestehender KHK überschätzt. Es könnten noch andere Mechanismen, die bis zum jetzigen Zeitpunkt in der Literatur unerwähnt blieben, involviert sein.

Das Verständnis von pathophysiologischen Prozessen, die eine Rolle bei depressiven Erkrankungen mit zusätzlicher Angststörung als Komorbidität spielen, könnte bei der Entwicklung von neuen Therapieansätzen helfen.

4.12 Stärken & Schwächen der Arbeit

Eine Stärke der vorliegenden Arbeit ist der Einschluss von Patienten aus insgesamt drei verschiedenen Unikliniken in Deutschland (Berlin, Mainz, München). Die Unabhängigkeit der drei Studienzentren könnte zur Aussagekraft der Ergebnisse beitragen. Es sollte berücksichtigt werden, dass es sich um eine spezielle Stichprobe mit moderat depressiven Patienten handelt und so kein Vergleich zu nicht depressiven KHK-Patienten bzw. zu gesunden Patienten stattgefunden hat. Die Auswahl dieses speziellen Patientenkollektivs erfordert besondere Berücksichtigung bei der Interpretation der Ergebnisse und erschwert die Formulierung möglicher allgemeingültiger Schlussfolgerungen.

Die Konzentrationen der Cortisol-Messungen werden durch einen Aufenthalt im Krankenhaus beeinflusst (Scheer et al. 2002). Während eines Krankenhausaufenthaltes konnten deutlich höhere Cortisol-Konzentrationen im Speichel sowohl am Morgen als auch am Abend bei gesunden Probanden gemessen werden (Scheer et al. 2002). Da der Ort der Messungen einen deutlichen

Einfluss auf die Cortisol-Konzentration nimmt, bietet die Messung in der vertrauten Häuslichkeit, wie hier durchgeführt, einen deutlichen Vorteil.

Die Cortisol-Konzentrationen im Speichel der Patienten wurden hier zu vier Messzeitpunkten bestimmt (direkt nach dem Erwachen, +30, +45, +60 Min. später). Unter Umständen tritt der Cortisol-Anstieg (CAR) bei einzelnen Patienten erst verzögert nach >30 Min. auf (Chida & Steptoe 2009). Die Erfassung der CAR zu insgesamt vier Messzeitpunkten kann den Cortisol-Anstieg eines heterogen reagierenden Patientenkollektives berücksichtigen (Chida & Steptoe 2009).

Ein Einschlusskriterium für die Teilnahme an der SPIRR-CAD-Studie war eine Mindestpunktzahl von acht Punkten auf der HADS-Subskala Depression. Infolgedessen konnten im Rahmen dieser Arbeit nur moderat depressive KHK-Patienten (HADS-Depressionswerte von acht bis neun Punkten) mit KHK-Patienten mit stärker ausgeprägter Depressionssymptomatik (HADS-Depressionssubskala mit ≥ 10 Punkten) verglichen werden. Diese Präselektion der Patienten könnte dazu beitragen, dass sich in den Cortisol-Konzentrationen dieser beiden Gruppen während der ersten Stunde nach dem morgendlichen Erwachen keine signifikanten Unterschiede zeigten.

Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten waren zumindest moderat depressiv und wurden zusätzlich auf eine vorliegende Angsterkrankung mittels HADS Subskala Angst untersucht und in zwei Gruppen geteilt (ängstliche und nicht ängstliche Patienten, Mediansplit ≥ 11). Die größeren Unterschiede in der Ausprägung der Angstsymptome könnten dazu beitragen, dass sich die Cortisol-Konzentrationen dieser Gruppen signifikant unterscheiden.

Da Angsterkrankungen häufig zusammen mit Depressionen auftreten (Zwanzger 2015), lassen sich die Effekte dieser beiden psychischen Beeinträchtigungen auf die CAR allerdings nur relativ schwer voneinander trennen. Es bleibt unklar, ob sich die veränderte Cortisol-Ausschüttung eher durch die depressiven oder die Angstsymptome oder eine bidirektionale Wechselwirkung erklären lässt.

Die CAR im Speichel der Patienten wurde für diese Studie an einem Tag erfasst und als Grundlage zur Berechnung genutzt. Eine Messung der CAR über einen Zeitraum von mindestens zwei Tagen könnte die Aussagekraft der Ergebnisse erhöhen (Hellhammer et al. 2007, Stalder et al. 2016), ginge allerdings höchstwahrscheinlich vermehrt mit Problemen in der Adhärenz der Patienten einher.

Speichelproben zur Cortisol-Messung wurden von den Patienten selbständig in der eigenen häuslichen Umgebung in Probenröhrchen gesammelt. Es konnte nicht objektiv überprüft werden, ob sich die Patienten an das vereinbarte Zeitprotokoll der Messungen hielten oder ob die Ergebnisse in einer anderen Weise verfälscht wurden. Eine objektive Überwachung (z.B. elektronisches Monitoring) der Zeitpunkte der einzelnen Messungen wird empfohlen, da Fehler die Werte verfälschen können (Kudielka et al. 2003, Smyth et al. 2013). Bereits moderate Verzögerungen von bis zu 15 Minuten in der ersten Probenentnahme zum Zeitpunkt des Erwachens können die Aussagekraft der Werte der CAR beeinflussen (Kudielka et al. 2003, Smyth et al. 2013).

Mittels polysomnographischer Überwachung mit der Erfassung biologischer Parameter, wie der genauen Schlafdauer und –qualität in der Nacht vor der Cortisol-Messung, könnten diese subjektiven Parameter objektiviert werden (Chida & Steptoe 2009). Polysomnographische Untersuchungen sind in der ambulanten Patientenumgebung deutlich aufwendiger zu realisieren; hier wäre evtl. ein stationärer Aufenthalt als zusätzlicher Stressfaktor notwendig, der wiederum andere potenzielle Störfaktoren, die die Cortisol-Werte verfälschen könnten, mit sich bringt.

Bei den Patienten dieser Studie konnte ein adäquater Anstieg der Cortisol-Konzentration im Speichel während der ersten 30 Minuten nach dem morgendlichen Erwachen (CAR) gemessen werden. Es besteht keine eindeutige Empfehlung ob das morgendliche Erwachen durch einen Wecker versus ein spontanes Erwachen einen Einfluss auf die CAR nimmt und bei den teilnehmenden Probanden erfragt werden sollte (Kudielka et al. 2003). Um hier potentielle Einflüsse auszuschließen, wäre die Berücksichtigung dieser Informationen ggf. sinnvoll.

Federenko und Koautoren (2004) empfehlen für zukünftige Studien eine Mindestschlafdauer der Probanden vor der Erfassung der CAR festzulegen und die Aufwachzeit auf eine bestimmte Zeitspanne zu begrenzen, bzw. für beide Faktoren in der statistischen Analyse zu kontrollieren. Ein möglicher Einfluss dieser Variablen auf die CAR könnte so ggf. minimiert werden.

4.13 Ausblick

Auch wenn Depressionen und Angsterkrankungen häufig zusammen auftreten, sollten zukünftige Studien eine Messung des Cortisols bei KHK-Patienten, die isoliert an einer Depression oder einer Angsterkrankung leiden, untersuchen. Die Messung der CAR an mehreren Tagen und bei depressiven sowie ängstlichen KHK-Patienten im Vergleich zu KHK-Patienten ohne psychische Komorbidität bzw. zu vollständig gesunden Probanden wäre somit von besonderem Interesse.

Die CAR stellt eine adäquate Messung für die Reaktivität der HPA-Achse dar (Schmidt-Reinwald et al. 1999). Nichtsdestotrotz ließen sich durch ergänzende Cortisol-Messungen zur

CAR am Morgen, verteilt über den gesamten Tagesverlauf, evtl. zusätzlich Aussagen über ein verändertes Cortisol-Tagesprofil treffen. Trotz der Messung eines weiteren Cortisol-Wertes in der Mitte des Tages der hier untersuchten Patienten wurde diese zusätzliche Messung aus der Analyse ausgeschlossen, da nur Werte von einzelnen Probanden vorlagen.

Studiendesigns mit longitudinaler Betrachtung der Zusammenhänge und zahlreichen Messwiederholungen erlauben ein detailliertes Wissen über die Funktionsweise der HPA-Achse (Stetler & Miller 2011). Bis zum jetzigen Zeitpunkt wurde die CAR meist in Querschnittstudien und an einem einzelnen Tag, bzw. an maximal zwei Tagen erfasst. Ein verlängerter Beobachtungszeitraum um einen weiteren Tag (Hellhammer et al. 2007) bzw. die Untersuchung des Zusammenhangs in Längsschnittstudien könnte zu einer besseren Aussagekraft der Ergebnisse beitragen.

4.14 Fazit

Weder die AUC_i noch die AUC_g unterschied sich in der Gruppe der stärker und schwächer depressiven KHK-Patienten signifikant. Der Cortisol-Anstieg während der ersten Stunde nach dem Erwachen (AUC_i) unterschied sich signifikant zwischen ängstlichen und nicht ängstlichen depressiven KHK-Patienten. Keine Unterschiede zeigten sich im Gesamtoutput des Cortisols (AUC_g) bei ängstlichen und nicht ängstlichen depressiven KHK-Patienten. Ängstlichere Patienten mit KHK und moderat depressiven Symptomen zeigten eine geringere Cortisol-Konzentration im Speichel zum Zeitpunkt des morgendlichen Erwachens.

Möglicherweise wird die Rolle einer veränderten Aktivität der HPA-Achse und dem Cortisol-Gesamtoutput während der ersten Stunde nach dem Erwachen (AUC_g) bei ängstlichen, depressiven KHK-Patienten überschätzt und die CAR spielt eine geringere Rolle als angenommen.

Es bleibt weitestgehend ungeklärt, welche Mechanismen im Detail zu einer Erschöpfung und Veränderung der Stresssysteme und speziell der HPA-Achse bei chronischem Stress durch eine KHK und Depression involviert sind.

Eine Dysregulation der HPA-Achse mit einer veränderten CAR stellt möglicherweise ein Verbindungsglied zwischen psychischen Erkrankungen wie Depression und Angststörungen und Entstehung und Verlauf der KHK dar. Inwieweit sich veränderte Cortisol-Konzentrationen allerdings konkret auf die KHK auswirken, kann zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht eindeutig gesagt werden.

Unabhängig von zahlreichen ungeklärten Prozessen, die in die Pathogenese von Depressionen bei KHK-Patienten involviert sind, ist eine erhöhte Aufmerksamkeit, adäquate Diagnostik und frühzeitige Therapie bei Patienten mit Angst und Depression zur Verbesserung der Lebensqualität und der Prognose wesentlich.

Literaturverzeichnis

Adam EK, Doane LD, Zinbarg RE, Mineka S, Craske MG, Griffith JW. Prospective prediction of major depressive disorder from cortisol awakening responses in adolescence. *Psychoneuroendocrinology* 2010;35(6):921-931.

Albus C, Beutel M, Deter HC, Fritzsche K, Hellmich M, Jordan J, Jünger J, Krauth C, Ladwig KH, Michal M, Mueck-Weymann M, Petrowski K, Pieske B, Ronel J, Söllner W, Waller C, Weber C, Herrmann-Lingen C. 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. *J Psychosom Res* 2011;71(4):215–222.

Albus C, Waller C, Fritzsche K, Gunold H, Haass M, Hamann B, Kindermann I, Köllner V, Leithäuser B, Marx N, Meesmann M, Michal M, Ronel J, Scherer M, Schrader V, Schwaab B, Weber CS, Herrmann-Lingen C. Significance of psychosocial factors in cardiology: update 2018. *Clin Res Cardiol* 2019;1-22.

Backhaus J, Junghanns K, Hohagen F. Sleep disturbances are correlated with decreased morning awakening salivary cortisol. *Psychoneuroendocrinology* 2004;29(9):1184–1191.

Barger SD & Sydeman SJ. Does generalized anxiety disorder predict coronary heart disease risk factors independently of major depressive disorder? *J Affect Disord* 2005;88(1):87-91.

Barth J, Schumacher M, Herrmann-Lingen C. Depression as a risk factor for mortality in patients with coronary heart disease: a meta-analysis. *Psychosom Med* 2004;66(6):802-813.

Beck AT, Steer RA, Garbin MG. Psychometric properties of the beck depression inventory-25 years of evaluation. *Clin Psychol Rev* 1988;8(1):77–100.

Bhagwagar Z, Hafizi S, Cowen PJ. Increased salivary cortisol after waking in depression. *Psychopharmacology* 2005;182(1):54-57.

Bhattacharyya MR, Molloy GJ, Steptoe A. Depression is associated with flatter cortisol rhythms in patients with coronary artery disease. *J Psychosom Res* 2008;65(2):107-113.

Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the hospital anxiety and depression scale. An updated literature review. *J Psychosom Res* 2002;52(2):69–77.

Brown TA, Campbell LA, Lehman CL, Grisham JR, Mancill RB. Current and lifetime comorbidity of the DSM-IV anxiety and mood disorders in a large clinical sample. *J Abnorm Psychol* 2001;110(4):585.

Busch MA, Maske UE, Ryl L, Schlack R, Hapke U. Prävalenz von depressiver Symptomatik und diagnostizierter Depression bei Erwachsenen in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2013;56(5-6):733-739.

Carney RM, Freedland KE. Depression and coronary heart disease. *Na Rev Cardiol* 2017;14(3):145.

Celano CM, Millstein RA, Bedoya CA, Healy BC, Roest AM, Huffman JC. Association between anxiety and mortality in patients with coronary artery disease: A meta-analysis. *Am Heart J* 2015;170(6):1105-1115.

Chida Y, Steptoe A. Cortisol awakening response and psychosocial factors: a systematic review and meta-analysis. *Biol Psychol* 2009;80(3):265-278.

Clow A, Hucklebridge F, Stalder T, Evans P, Thorn L. The cortisol awakening response: more than a measure of HPA axis function. *Neurosci Biobehav Rev* 2010a;35(1):97-103.

Clow A, Hucklebridge F, Thorn L. The cortisol awakening response in context. *Int Rev Neurobiol* 2010b;93:153-175.

Clow A, Thorn L, Evans P, Hucklebridge F. The awakening Cortisol response: methodological issues and significance. *Stress* 2004;7(1):29-37.

Dahlgren A, Kecklund G, Theorell T, Åkerstedt T. Day-to-day variation in saliva cortisol—relation with sleep, stress and self-rated health. *Biol Psychol* 2009;82(2):149-155.

Dedovic K, & Ngiam J. The cortisol awakening response and major depression: examining the evidence. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015;11:1181-1189.

Dekker MJ, Koper JW, van Aken MO, Pols HA, Hofman A, de Jong FH, Kirschbaum C, Witteman JC, Lamberts SW, Tiemeier H. Salivary cortisol is related to atherosclerosis of carotid arteries. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(10):3741–3747.

Deuschle M, Gotthardt U, Schweiger U, Weber B, Korner A, Schmider J, Standhardt H, Lammers CH, Heuser I. With aging in humans the activity of the hypothalamus-pituitary-adrenal system increases and its diurnal amplitude flattens. *Life Sci* 1997;61(22):2239–2246.

Deuschle M, Lederbogen F. Depression und koronare Herzerkrankung: pathogenetische Faktoren vor dem Hintergrund des Stresskonzeptes. *Fortschr Neurol Psyc* 2002;70(05):268-275.

DiMatteo MR, Lepper HS, Croghan TW. Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. *Arch Intern Med* 2000;160(14):2101–2107.

Dockray S, Bhattacharyya MR, Molloy GJ, Steptoe A. The cortisol awakening response in relation to objective and subjective measures of waking in the morning. *Psychoneuroendocrinology* 2008;33(1):77-82.

Dorner T, Rieder A. Epidemiologie der koronaren Herzkrankheit und Bedeutung für die Prävention. *J Kardiol* 2005;12(Suppl. B):13-15.

Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Thomson S, Oh PI, Van Uum S, Koren G, Lanctôt KL. Relationship between hair cortisol concentrations and depressive symptoms in patients with coronary artery disease. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2010;6:393-400.

Edwards S, Clow A, Evans P, Hucklebridge F. Exploration of the awakening cortisol response in relation to diurnal cortisol secretory activity. *Life Sci* 2001a;68(18):2093-2103.

Edwards S, Evans P, Hucklebridge F, Clow A. Association between time of awakening and diurnal cortisol secretory activity. *Psychoneuroendocrinology* 2001b;26(6):613-622.

Emdin CA, Odutayo A, Wong CX, Tran J, Hsiao AJ, Hunn BH. Metaanalysis of anxiety as a risk factor for cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2016;118(4):511-519.

Federenko I, Wüst S, Hellhammer DH, Dechoux R, Kumsta R, Kirschbaum C. Free cortisol awakening responses are influenced by awakening time. *Psychoneuroendocrinology* 2004;29(2):174-184.

Fekedulegn DB, Andrew ME, Burchfiel CM, Violanti JM, Hartley TA, Charles LE, Miller DB. Area under the curve and other summary indicators of repeated waking cortisol measurements. *Psychosom Med* 2007;69(7):651-659.

Felitti VJ, Anda RF, Nordenberg D, Williamson DF, Spitz AM, Edwards V, Koss MP, Marks JS. Relationship of Childhood Abuse and Household Dysfunction to Many of the Leading Causes of Death in Adults: The Adverse Childhood Experiences (ACE) Study. *Am J Prev Med* 1998;14(4):245-258.

Frasere-Smith N, Lespérance F. Depression and anxiety as predictors of 2-year cardiac events in patients with stable coronary artery disease. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65(1):62-71.

Frasere-Smith N, Lespérance F, Talajic M. Depression following myocardial infarction: impact on 6-month survival. *JAMA* 1993;270(15):1819-1825.

Frasere-Smith N, Lespérance F, Talajic M. Depression and 18-month prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1995;91(4):999-1005.

Friemel S, Bernert S, Angermeyer MC, König HH. Die direkten Kosten von depressiven Erkrankungen in Deutschland. *Psychiat Prax* 2005;32(03):113-121.

Fries E, Hesse J, Hellhammer J, Hellhammer DH. A new view on hypocortisolism. *Psychoneuroendocrinology* 2005;30(10):1010-1016.

Gan Y, Gong Y, Tong X, Sun H, Cong Y, Dong X, Wang Y, Xu X, Yin X, Deng J, Li L, Cao S, Lu Z. Depression and the risk of coronary heart disease: a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC psychiatry* 2014;14(1):371.

GBD: Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016;388(10053):1545-1602.

Gold PW, Chrousos GP. Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: high vs low CRH/NE states. *Mol Psychiatry* 2002;7(3):254–275.

Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *New Engl J Med* 2005;352(16):1685-1695.

Hayward C. Psychiatric illness and cardiovascular disease risk. *Epidemiol Rev* 1995;17(1):129–138.

Heaney JJJ, Phillips AC, Carroll D. Ageing, depression, anxiety, social support and the diurnal rhythm and awakening response of salivary cortisol. *Int J Psychophysiol* 2010;78(3):201-208.

Heim C, Ehlert U, Hellhammer DH. The potential role of hypocortisolism in the pathophysiology of stress-related bodily disorders. *Psychoneuroendocrinology* 2000;25(1):1-35.

Hek K, Direk N, Newson RS, Hofman A, Hoogendijk WJ, Mulder CL, Tiemeier H. Anxiety disorders and salivary cortisol levels in older adults: a population-based study. *Psychoneuroendocrinology* 2013;38(2):300-305.

Hellhammer J, Fries E, Schweisthal OW, Schlotz W, Stone AA, Hagemann D. Several daily measurements are necessary to reliably assess the cortisol rise after awakening: state- and trait components. *Psychoneuroendocrinology* 2007;32(1):80–86.

Herold G. *Innere Medizin*. Köln: Walter de Gruyter GmbH 2020, S.237-248.

Herrmann C. International experiences with the Hospital Anxiety and Depression Scale - a review of validation data and clinical results. *J Psychosom Res* 1997;42(1):17–41.

Herrmann C, Buss U, Snaith RP. *Hospital Anxiety and Depression Scale - Deutsche Version (HADS-D)*. Bern: Verlag Hans Huber 1995.

Herrmann-Lingen C. Biopsychosoziale Faktoren in Genese und Manifestation der koronaren Herzkrankheit/Biopsychosocial factors in pathogenesis and manifestation of coronary heart disease. *Z Psychosom Med Psyc* 2000;46(4):315-330.

Herrmann-Lingen C, Beutel ME, Bosbach A, Deter HC, Fritzsche K, Hellmich M, Jordan J, Jünger J, Ladwig KH, Michal M, Petrowski K, Pieske B, Ronel J, Söllner W, Stöhr A, Weber C, de Zwaan M,

Albus C. 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. *Psychosom Med* 2016;78(6):704-715.

Kabia FM, Rhebergen D, van Exel E, Stek ML, Comijs HC. The predictive value of cortisol levels on 2-year course of depression in older persons. *Psychoneuroendocrinology* 2016;63:320-326.

Kirschbaum C, Pirke KM, Hellhammer DH. The 'Trier Social Stress Test'—a tool for investigating psychobiological stress responses in a laboratory setting. *Neuropsychobiology* 1993;28(1-2):76–81.

Kop WJ. The integration of cardiovascular behavioral medicine and psychoneuroimmunology: new developments based on converging research fields. *Brain Behav Immun* 2003;17(4):233-237.

Kudielka BM, Broderick JE, Kirschbaum C. Compliance with saliva sampling protocols: electronic monitoring reveals invalid cortisol daytime profiles in noncompliant subjects. *Psychosom Med* 2003;65(2):313-319.

Kudielka BM, Kirschbaum C. Awakening cortisol responses are influenced by health status and awakening time but not by menstrual cycle phase. *Psychoneuroendocrinology* 2003;8(1):35-47.

Lett HS, Blumenthal JA, Babyak MA, Sherwood A, Strauman T, Robins C, Newman MF. Depression as a risk factor for coronary artery disease: evidence, mechanisms, and treatment. *Psychosom Med* 2004;66(3):305-315.

Lichtman JH, Bigger Jr, JT, Blumenthal JA, Frasure-Smith N, Kaufmann PG, Lespérance F, Mark DB, Sheps DS, Taylor CB, Froelicher ES. Depression and coronary heart disease: recommendations for screening, referral, and treatment: a science advisory from the American Heart Association Prevention Committee of the Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Psychiatric Association. *Circulation* 2008;118(17):1768-1775.

Mantella RC, Butters MA, Amico JA, Mazumdar S, Rollman BL, Begley AE, Reynolds CF, Lenze EJ. Salivary cortisol is associated with diagnosis and severity of late-life generalized anxiety disorder. *Psychoneuroendocrinology* 2008;33(6):773-781.

Matthews K, Schwartz J, Cohen S, Seeman T. Diurnal cortisol decline is related to coronary calcification: CARDIA study. *Psychosom Med* 2006;68(5):657–661.

Meijer A, Conradi HJ, Bos EH, Thombs BD, van Melle JP, de Jonge P. Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: a meta-analysis of 25 years of research. *Gen Hosp Psychiatry* 2011;33(3):203–216.

Merswolken M, Deter HC, Siebenhuener S, Orth-Gomér K, Weber CS. Anxiety as predictor of the cortisol awakening response in patients with coronary heart disease. *Int J Behav Med* 2013;20(3):461-467.

Miller G, Chen E, Cole SW. Health psychology: Developing biologically plausible models linking the social world and physical health. *Annu Rev Psychol* 2009;60:501-524.

Miller GE, Chen E, Zhou ES. If it goes up, must it come down? Chronic stress and the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis in humans. *Psychol Bull* 2007;133(1):25-45.

Molloy GJ, Perkins-Porras L, Strike PC, Steptoe A. Type-D personality and cortisol in survivors of acute coronary syndrome. *Psychosom Med* 2008;70(8):863-868.

Moser DK, Dracup K. Psychosocial recovery from a cardiac event: the influence of perceived control. *Heart Lung* 1995;24(4):273-280.

Nicholson A, Kuper H, Hemingway. Depression as an aetiologic and prognostic factor in coronary heart disease: a meta-analysis of 6362 events among 146538 participants in 54 observational studies. *Eur Heart J* 2006;27(23):2763–2774.

Nijm J, Kristenson M, Olsson AG, Jonasson L. Impaired cortisol response to acute stressors in patients with coronary disease. Implications for inflammatory activity. *J Intern Med* 2007;262(3):375-384.

Nikkheslat N, Zunszain PA, Horowitz MA, Barbosa IG, Parker JA, Myint AM, Schwarz MJ, Tylee AT, Carvalho LA, Pariante CM. Insufficient glucocorticoid signaling and elevated inflammation in coronary heart disease patients with comorbid depression. *Brain Behav Immun* 2015;48:8-18.

Norris CM, Ljubsa A, Hegadoren KM. Gender as a determinant of responses to a self-screening questionnaire on anxiety and depression by patients with coronary artery disease. *Gend Med* 2009;6(3):479-487.

Otte C, Marmar CR, Pipkin SS, Moos R, Browner WS, Whooley MA. Depression and 24-hour urinary cortisol in medical outpatients with coronary heart disease: the Heart and Soul Study. *Biol Psychiatry* 2004;56(4):241-247.

Penninx BW, Beekman AT, Bandinelli S, Corsi AM, Bremmer M, Hoogendijk WJ, Guralnik JM, Ferrucci L. Late-life depressive symptoms are associated with both hyperactivity and hypoactivity of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Am J Geriatr Psychiatry* 2007;15(6):522-529.

Penninx BW, Nolen WA, Lamers F, Zitman FG, Smit JH, Spinhoven P, Cuijpers P, de Jong PJ, van Marwijk HWJ, van der Meer K, Verhaak P, Laurant MGH, de Graaf R, Hoogendijk WJ, van der Wee N, Ormel J, van Dyck R, Beekman ATF. Two-year course of depressive and anxiety disorders: results from the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *J Affect Disord* 2011;133(1-2):76-85.

Pizzi C, Rutjes AW, Costa GM, Fontana F, Mezzetti A, Manzoli L. Meta-analysis of selective serotonin reuptake inhibitors in patients with depression and coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2011;107(7):972–979.

Pogosova N, Saner H, Pedersen SS, Cupples ME, McGee H, Höfer F, Doyle F, Schmid J-P, von Känel R. Psychosocial aspects in cardiac rehabilitation: From theory to practice. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation of the European Society of Cardiology. *Eu J Prev Cardiol* 2015;22(10):1290-1306.

Pruessner JC, Kirschbaum C, Meinlschmid G, Hellhammer DH. Two formulas for computation of the area under the curve represent measures of total hormone concentration versus time-dependent change. *Psychoneuroendocrinology* 2003a;28(7):916–931.

Pruessner JC, Wolf OT, Hellhammer DH, Buske-Kirschbaum A, Von Auer K, Jobst S, Kaspers F, Kirschbaum, C. Free cortisol levels after awakening: A reliable biological marker for the assessment of adrenocortical activity. *Life Sci* 1997;61(26):2539–2549.

Pruessner M, Hellhammer DH, Pruessner JC, Lupien SJ. Self-reported depressive symptoms and stress levels in healthy young men: associations with the cortisol response to awakening. *Psychosom Med* 2003b;65(1):92–99.

Ramamurthy G, Trejo E, Faraone SV. Depression treatment in patients with coronary artery disease: a systematic review. *Prim Care Companion CNS Disord* 2013;15(5).

Robert Koch-Institut (RKI). Kapitel 2.3.1: Koronare Herzkrankheit und akuter Myokardinfarkt. In: *Gesundheit in Deutschland Gesundheitsberichterstattung des Bundes*. Berlin: Robert Koch-Institut 2015. https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsGID/2015/02_gesundheit_in_deutschland.pdf?__blob=publicationFile (Stand 20.07.2020)

Rodriguez JC, Dzierzewski JM, Alessi CA. Sleep problems in the elderly. *Med Clin North Am* 2015;99(2):431-439.

Roest AM, Martens EJ, Denollet J, De Jonge P. Prognostic association of anxiety post myocardial infarction with mortality and new cardiac events: a meta-analysis. *Psychosom Med* 2010;72(6):563-569.

Roshanaei-Moghaddam B, Katon WJ, Russo J. The longitudinal effects of depression on physical activity. *Gen Hosp Psychiatry* 2009;31(4):306-15.

Rozanski A, Blumenthal JA, Davidson KW, Saab PG, Kubzansky L. The epidemiology, pathophysiology, and management of psychosocial risk factors in cardiac practice: the emerging field of behavioral cardiology. *American J Cardiol* 2005;45(5):637-651.

Rozanski A, Blumenthal JA, Kaplan J. Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. *Circulation* 1999;99(16):2192–2217.

Rudisch B, Nemeroff CB. Epidemiology of comorbid coronary artery disease and depression. *Biol Psychiatry* 2003;54(3):227-240.

Rugulies R. Depression as a predictor for coronary heart disease: a review and meta-analysis. *Am J Prev Med* 2002;23(1):51-61.

Safren SA, Gershuny BS, Marzol P, Otto MW, Pollack MH. History of childhood abuse in panic disorder, social phobia, and generalized anxiety disorder. *J Nerv Ment Dis* 2002;190(7):453-456.

Sanchis-Gomar F, Perez-Quilis C, Leischik R, Lucia A. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. *Ann Transl Med* 2016;4(13).

Scheer FA, Van Paassen B, Van Montfrans GA, Fliers E, Van Someren EJ, Van Heerikhuize JJ, Buijs RM. Human basal Cortisol levels are increased in hospital compared to home setting. *Neurosci Lett* 2002;333(2):79–82.

Schmidt-Reinwald A, Pruessner JC, Hellhammer DH, Federenko I, Rohleder N, Schürmeyer TH, Kirschbaum C. The cortisol response to awakening in relation to different challenge tests and a 12-hour cortisol rhythm. *Life Sci* 1999;64(18):1653-1660.

Sin NL, Kumar AD, Gehi AK, Whooley MA. Direction of association between depressive symptoms and lifestyle behaviors in patients with coronary heart disease: the Heart and Soul Study. *Ann Behav Med* 2016;50(4):523-532.

Smyth N, Clow A, Thorn L, Hucklebridge F, Evans P. Delays of 5- 15 min between awakening and the start of saliva sampling matter in assessment of the cortisol awakening response. *Psychoneuroendocrinology* 2013;38(9):1476–1483.

Stalder T, Kirschbaum C, Kudielka BM, Adam EK, Pruessner JC, Wüst S, Dockray S, Smyth N, Evans P, Hellhammer DH, Miller R, Wetherell MA, Lupien SJ, Clow A. Assessment of the cortisol awakening response: expert consensus guidelines. *Psychoneuroendocrinology* 2016;63:414-432.

Statistisches Bundesamt. Todesursachenstatistik ab 1998, Sterbefälle, Sterbeziffern (je 100.000 Einwohner, altersstandardisiert). 2018. www.gbe-bund.de (Stand 20.07.2020)

Stetler C, Miller GE. Blunted cortisol response to awakening in mild to moderate depression: regulatory influences of sleep patterns and social contacts. *J Abnorm Psychol* 2005;114(4):697–705.

Stetler C, Miller GE. Depression and hypothalamic-pituitary-adrenal activation: a quantitative summary of four decades of research. *Psychosom Med* 2011;73(2):114-126.

Ströhle A, Holsboer F. Stress responsive neurohormones in depression and anxiety. *Pharmacopsychiatry* 2003;36(Suppl. 3):S207-S214.

Surtees PG, Wainwright NWJ, Luben RN, Wareham NJ, Bingham SA, Khaw KT. Depression and ischemic heart disease mortality: evidence from the EPIC-Norfolk United Kingdom prospective cohort study. *Am J Psychiatry* 2008;165(4):515–523.

Taylor CB, Conrad A, Wilhelm FH, Neri E, DeLorenzo A, Kramer MA, Giese-Davis J, Roth WT, Oka R, Cooke JP, Kraemer H, Spiegel D. Psychophysiological and cortisol responses to psychological stress in depressed and nondepressed older men and women with elevated cardiovascular disease risk. *Psychosom Med* 2006;68(4):538–546.

Thombs BD, Bass EB, Ford DE, Stewart KJ, Tsilidis KK, Patel U, Fauerbach JA, Bush DE, Ziegelstein RC. Prevalence of depression in survivors of acute myocardial infarction. *J Gen Intern Med* 2006;21(1):30-38.

Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, White HD. Fourth universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2018;72(18):2231-2264.

Tully PJ, Cosh SM, Baumeister H. The anxious heart in whose mind? A systematic review and meta-regression of factors associated with anxiety disorder diagnosis, treatment and morbidity risk in coronary heart disease. *J Psychosom Res* 2014;77(6):439-448.

van Melle JP, de Jonge P, Spijkerman TA, Tijssen JG, Ormel J, van Veldhuisen DJ, van den Brink RH, van den Berg MP. Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: a meta-analysis. *Psychosom Med* 2004;66(6):814–822.

Vieweg WVR, Julius DA, Fernandez A, Wulsin LR, Mohanty PK, Beatty-Brooks M, Hasnain M, Pandurangi AK. Treatment of depression in patients with coronary heart disease. *Am J Med* 2006;119(7):567-573.

Vreeburg SA, Hoogendijk WJ, DeRijk RH, van Dyck R, Smit JH, Zitman FG, Penninx BW. Salivary cortisol levels and the 2-year course of depressive and anxiety disorders. *Psychoneuroendocrinology* 2013;38(9):1494-1502.

Vreeburg SA, Kruijtzter BP, van Pelt J, van Dyck R, DeRijk RH, Hoogendijk WJ, Smit JH, Zitman FG, Penninx BW. Associations between sociodemographic, sampling and health factors and various salivary cortisol indicators in a large sample without psychopathology. *Psychoneuroendocrinology* 2009;34(8):1109-1120.

Vreeburg SA, Zitman FG, van Pelt J, DeRijk RH, Verhagen JC, van Dyck R, Hoogendijk WJG, Smit JH, Penninx BW. Salivary cortisol levels in persons with and without different anxiety disorders. *Psychosom Med* 2010;72(4):340-347.

Waller C, Bauersachs J, Hoppmann U, Höch J, Krause S, Szabo F, Engler H, Rottler E, Herrmann-Lingen C, Gündel H. Blunted Cortisol Stress Response and Depression-Induced Hypocortisolism Is Related to Inflammation in Patients with CAD. *J Am Coll Cardiol* 2016;67(9):1124-1126.

Weber B, Lewicka S, Deuschle M, Colla M, Vecsei P, Heuser I. Increased diurnal plasma concentrations of cortisone in depressed patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(3):1133-1136.

Whitehead DL, Perkins-Porras L, Strike PC, Magid K, Steptoe A. Cortisol awakening response is elevated in acute coronary syndrome patients with type-D personality. *J Psychosom Res* 2007;62(4):419-425.

Whooley MA, Wong JM. Depression and cardiovascular disorders. *Annu Rev Clin Psychol* 2013;9:327-354.

Wilhelm I, Born J, Kudielka BM, Schlotz W, Wüst S. Is the cortisol awakening rise a response to awakening? *Psychoneuroendocrinology* 2007;32(4):358-366.

Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J, Gustavsson A, Svensson M, Jönsson B, Olesen J, Allgulander C, Alonso J, Faravelli C, Fratiglioni L, Jennum P, Lieb R, Maercker A, van Os J, Preisig M, Salvador-Carulla L, Simon R, Steinhausen HC. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011;21(9):655-679.

Wolkowitz OM, Epel ES, Reus VI. Stress Hormone-Related Psychopathology: Pathophysiological and Treatment Implications. *World J Biol Psychiatry* 2001;2(3):115-143.

World Health Organization (WHO). Depression and other common mental disorders: global health estimates. Geneva: World Health Organization 2017;1-24.

Wüst S, Wolf J, Hellhammer DH, Federenko I, Schommer N, Kirschbaum C. The cortisol awakening response — normal values and confounds. *Noise Health* 2000;2(7):79–88.

Wulsin LR, Singal BM. Do depressive symptoms increase the risk for the onset of coronary disease? A systematic quantitative review. *Psychosom Med* 2003;65(2):201-210.

Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67(6):361-370.

Zwanzger P. Angsterkrankungen erkennen & behandeln. *CME* 2015;12(9):47-55.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Luisa J. Weber, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *Cortisol-Profile bei Patienten mit Koronarer Herzkrankheit – Unterschiede zwischen leicht versus stärker depressiven und ängstlichen versus nicht ängstlichen Patienten* selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Luisa J. Weber: Cortisol-Profile bei Patienten mit Koronarer Herzkrankheit – Unterschiede zwischen leicht versus stärker depressiven und ängstlichen versus nicht ängstlichen Patienten

Danksagung

Ich danke meiner Doktormutter PD Dr. med. Cora Weber für die Überlassung des Themas und die zuverlässige und motivierende Hilfe bei der Auswertung und Darstellung der Daten dieser Dissertationsschrift.

Mein Dank gilt außerdem den Teamkollegen aus der Abteilung Psychosomatik der Charité - Campus Benjamin Franklin unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Hans-Christian Deter, Herrn Prof. Dr. Burkhard Klapp und Herrn Prof. Dr. Matthias Rose, die diese Arbeit ermöglicht haben. Weiterhin gilt mein besonderer Dank Herrn Prof. Dr. Christoph Herrmann-Lingen, Klinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie - Universitätsklinik Göttingen, sowie Herrn Prof. Dr. Christian Albus, Klinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie - Universitätsklinik Köln, die die SPIRR-CAD-Studie initiiert und gemeinsam mit den Mitarbeitern der beteiligten deutschen Studienzentren zu ihrem erfolgreichen Abschluss beigetragen haben.

Insbesondere gilt mein Dank den Patienten, die sich bereit erklärten an der Studie teilzunehmen und ohne deren Mitwirken diese Ergebnisse nicht erreicht worden wären.

Zum Schluss möchte ich meinem Freund und meinen Eltern danken sowie meinem Onkel Henning, der mein Interesse für die psychosomatische Medizin weckte.